

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

## HUMAN GENE

[71] Applicant: OTSUKA PHARMACEUT  
CO LTD

[72] Inventors: SHIMIZU FUMIO;;  
SUZUKI MIKIO;  
HORIE MASATO ...

[21] Application No.: JP09096908

[22] Filed: 19970415

[43] Published: 19981027

Retrieve Complete Document

```

Met Gly Ser Arg Asp His Leu Phe Lys Val Leu Val Val Gly Asp Ala
1      5      10      15
Ala Val Gly Lys Thr Ser Leu Val Glu Arg Tyr Ser Glu Asp Ser Phe
20     25     30
Ser Lys His Tyr Lys Ser Thr Val Gly Val Asp Phe Ala Leu Lys Val
35     40     45
      .
      .
      .
Asn Ile Asn Glu Ala Met Arg Val Leu Ile Glu Lys Met Met Arg Asn
165    170    175
Ser Thr Glu Asp Ile Met Ser Leu Ser Thr Glu Gly Asp Tyr Ile Asn
180    185    190
Leu Glu Thr Lys Ser Ser Thr Ser Cys Cys
195    200

```

[57] Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new human rab 7GTP-bound similar protein gene containing a base sequence encoding a specific amino acid sequence and useful as an indicator for the condition clarification, prevention, diagnosis and treatment of genetic diseases, cancers, etc.

SOLUTION: This new human rab 7GTP-bound similar protein contains a basic sequence encoding an amino acid sequence of the formula, and is used for detecting the expressions of the gene in various tissues, for analyzing the structure and function of the gene, and for the genetic engineering production of a human protein encoding the gene, etc. The analysis of the expression product, etc., enables the condition clarification, diagnoses and treatments of genetic diseases, cancers, etc.

The gene is obtained by extracting a mRNA from each tissue such as human fetal brain, adult blood vessel or placenta, constructing a cDNA library with the extracted mRNA, chemically synthesizing a DNA sequence on the basis of information related to the DNA sequence of the gene, and subsequently screening the cDNA library by the use of the chemically synthesized DNA sequence as a probe.

[51] Int'l Class: C12N01509 C07H02104 C07K01447 C12N00121  
C12P02102 C12P02108 C12Q00168 G01N03353 A61K04800 G01N033577  
C12N01509 C12R00191 C12N00121 C12R00119 C12P02102 C12R00119

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

P 00/06682

BD

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K14/715 C12N15/12 C12N15/63 C12N15/67 C12N5/10  
 C07K19/00 C12P21/00 A61P3/04 A61K38/17

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N C07K C12P A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, STRAND, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 53840 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 3 December 1998 (1998-12-03) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:258, SEQ ID NO:259	1-29
A	WO 97 20933 A (SCHERING CORP.) 12 June 1997 (1997-06-12) SEQ ID NO:5	1-29
T	LONNQVIST F. ET AL.: "Leptin and its potential role in human obesity" JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE, vol. 245, no. 6, June 1999 (1999-06), pages 643-652, XP000925953 the whole document	1-29
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*S\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 January 2001

Date of mailing of the international search report

19 1. 01

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Schönwasser, D

10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

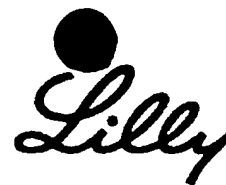
P 00/06682

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	HILLIER L. ET AL.: "WashU-NCI human EST Project; ap33a07.x1 Schiller astrocytoma Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1957140 3' similar to TR:043700 043700 CD33L2.; mRNA sequence" EMBL DATABASE ENTRY AI880327; ACCESSION NO. AI880327, 22 July 1999 (1999-07-22), XP002156744	1,4-8, 15,20,26
P,X	BIRREN B. ET AL.: "Homo sapiens chromosome 15, clone RP11-300N24; Homo sapiens chromosome 15 clone RP11-300N24 map 15, LOW-PASS SEQUENCE SAMPLING" EMBL DATABASE ENTRY AC021676; ACCESSION NO. AC021676, 20 January 2000 (2000-01-20), XP002156745	1,4-8, 15,20,26
A	JP 10 286089 A (OTSUKA PHARMACEUT CO LTD) 27 October 1998 (1998-10-27)  SEQ ID NO:7	1,4-8, 11,12, 15-20, 26-29
A	TAKEI Y ET AL: "MOLECULAR CLONING OF A NOVEL GENE SIMILAR TO MYELOID ANTIGEN CD33 AND ITS SPECIFIC EXPRESSION IN PLACENTA" CYTOGENETICS AND CELL GENETICS, vol. 78, 1997, pages 295-300, XP002066897 ISSN: 0301-0171 figure 1	1,4-8, 11,12, 15-20, 26-29
A	CORNISH A L ET AL: "CHARACTERIZATION OF SIGLEC-5, A NOVEL GLYCOPROTEIN EXPRESSED ON MYELOID CELLS RELATED TO CD33" BLOOD, vol. 92, no. 6, 15 September 1998 (1998-09-15), pages 2123-2132, XP000913901 ISSN: 0006-4971 figure 2	1,4-8, 11,12, 15-20, 26-29

INFO #: 12188558 \*

QUEEN THOMAS 1501



NB 01/22/2002  
12:00 AM PT  
AR

SHIP VIA: **Airborne \***

FILLED ON: 1/21/2002

**Infotrieve, Inc.**  
7666 Market St.

Canton, MI 48187

Phone 734-459-9699 x5 or 317-276-9278

Fax 734-459-5280 or 317-277-1977

Email



# Rush PATENT: Post-1997

SHIP TO : 14629 / 165419

\*

**QUEEN THOMAS 1501**  
**1501**

\*

\*

**\*, \*\* United States**  
**United States**

Please contact us if you have questions or comments regarding this article

Email: michael\_amie\_a\_nonlilly@lilly.com

Phone: (317) 276-8804

## ARTICLE INFORMATION

PATENT

JP 10 286089(A): 1998

OTSUKA PHARMACEUT CO LTD(OCTOBER 27)

SHIP VIA Airborne \*

## CUSTOMER INFO

DEPT MC301,

FAX: 7-5172

PHONE: 7-8097

EMAIL: thomas\_queen\_e@lilly.com

ORDERED ON 1/18/2002

FILLED ON 1/21/2002

NEED BY 1/22/2002

ATTENTION QUEEN THOMAS 1501

INFO # 12188558

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-286089

(43) 公開日 平成10年(1998)10月27日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号

F I

C 1 2 N 15/09

Z N A

C 1 2 N 15/00

Z N A A

C 0 7 H 21/04

C 0 7 H 21/04

B

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 1/21

C 1 2 P 21/02

C 1 2 P 21/02

C

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-96908

(22) 出願日

平成9年(1997)4月15日

(71) 出願人 000206956

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

(72) 発明者 清水 文夫

徳島県鳴門市撫養町南浜字東浜261-302

(72) 発明者 鈴木 幹生

徳島県徳島市川内町加賀須野463-30

(72) 発明者 堀江 正人

徳島県鳴門市鳴門町高島字南159-1

(72) 発明者 武井 芳樹

東京都文京区大塚5-3-10 マンション

小石川台307

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

(54) 【発明の名称】 ヒト遺伝子

(57) 【要約】

【課題】その利用により、遺伝子の各種組織での発現の検出や、その構造、機能を解析でき、また、該遺伝子でコードされるヒト蛋白の遺伝子工学的製造が可能となり、之等により、その発現物の解析等により、之等の関与する疾患、例えば遺伝子病、癌等の病態解明や診断、治療等が可能な新しいヒト遺伝子を提供する。

【解決手段】配列番号：1、：4、：7、：10、：13、：16及び：19で示されるアミノ酸配列をコードする塩基配列を含むことを特徴とする新規なヒト遺伝子。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】配列番号：1で示されるアミノ酸配列をコードする塩基配列を含むことを特徴とするヒトrab7 GTP結合類似タンパク遺伝子。

【請求項2】配列番号：2で示される塩基配列を含むことを特徴とするヒトrab7 GTP結合類似タンパク遺伝子。

【請求項3】配列番号：3で示される塩基配列である請求項2に記載のヒトrab7 GTP結合類似タンパク遺伝子。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ヒトの疾患の予防、診断及び治療の指針として有用な遺伝子、より詳しくはラット、マウス、酵母、線虫、公知のヒト遺伝子等と類似性を有する新規なヒト遺伝子に関し、該遺伝子のcDNA解析、染色体へのマッピング及びcDNAの機能解析により、該遺伝子を用いた遺伝子診断並びに新しい治療薬の開発に利用可能な遺伝子に関する。

## 【0002】

【従来の技術】生物の遺伝情報は、細胞の核内に存在するA、C、G及びTの4種の塩基の並び（DNA）として蓄積され、この遺伝情報は個々の生物の系統維持と個体発生のために保存されている。ヒトの場合、その塩基数は約30億（ $3 \times 10^9$ ）といわれ、その中に5～10万の遺伝子があると推測されている。これらの遺伝情報は、遺伝子（DNA）からmRNAが転写され、次に蛋白質に翻訳されるという流れに沿って調節蛋白質、構造蛋白質、酵素等の創製を通して、生命現象の維持に関与している。

【0003】上記遺伝子から蛋白質翻訳までの流れの異常は、細胞の増殖・分化等の生命維持システムの異常を惹起し、各種疾患の原因となるとされている。これまでの遺伝子解析の結果から、インスリン受容体やLDL受容体等の各種受容体、細胞の増殖・分化に係わる例えばプロテアーゼやATPase、スーパーオキシドディスムターゼのような代謝酵素等の遺伝子が、医薬品開発にとって有用な素材となると考えられた。

【0004】しかしながら、ヒト遺伝子の解析や、かかる解析された遺伝子の機能と各種疾患との係わり等についての研究は、まだ始まったばかりであり、不明な点が多く、更なる新しい遺伝子の解析、それらの遺伝子の機能解析及び疾患との係わりの研究、ひいては解析された遺伝子の利用による遺伝子診断や該遺伝子の医薬用途への応用研究等が当業界で望まれている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】上記の如く、新たなヒト遺伝子が提供できれば、各細胞での発現レベルやその構造及び機能を解析でき、またその発現物の解析等により、之等の関与する疾患、例えば遺伝子病、癌等の病態

解明や診断、治療等が可能となると考えられ、本発明は、かかる新たなヒトの遺伝子の提供を目的としている。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的より以下の如く鋭意研究を重ねた。即ち、本発明者らは、まずヒト胎児脳、成人血管、胎盤の各種組織より抽出したmRNAよりcDNAを合成し、これをベクターに組込んでライブラリーを構築し、該ライブラリーでトランスフォームした大腸菌コロニーを寒天培地上に形成させ、該コロニーをランダムにピックアップして96ウェルマイクロプレートに移し、各種のヒト遺伝子を含む大腸菌クローンを作製、登録した。次いで、之等の各クローンを培養後、DNAを抽出精製し、得られるcDNAを鋳型としてデオキシターミネーター法により4種の塩基特異的に停止する伸長反応を行ない、自動DNAシーケンサーにより、登録された各クローンの有するヒト遺伝子の5'末端から約400塩基配列を決定し、かくして得られたヒト遺伝子の塩基配列情報より、公知のバクテリア、酵母、線虫、マウス、ヒト等の各種動植物種に類似性を有する新規なファミリー遺伝子を探索した。尚、上記cDNA解析方法については、本発明者のひとりである藤原らの文献に細述されている（藤原力、細胞工学、14,645-654(1995)）。

【0007】その結果、検索されたグループ（レセプター、DNA結合ドメインを有する転写調節因子やシグナル伝達系因子、代謝酵素等）中に、既知の遺伝子と相同性を有する新規な遺伝子を見出し、ここに本発明を完成するに至った。

【0008】即ち、本発明によれば、配列番号：1、：4、：7、：10、：13、：16及び：19で示されるアミノ酸配列をコードする塩基配列を含むことを特徴とする新規なヒト遺伝子、前記各アミノ酸配列をコードする配列番号：2、：5、：8、：11、：14、：17及び：20で示される塩基配列を含むことを特徴とするヒト遺伝子、並びに配列番号：3、：6、：9、：12、：15、：18及び：21で示される塩基配列であることを特徴とする新規なヒト遺伝子が提供される。

【0009】以下、本明細書におけるアミノ酸、ペプチド、塩基配列、核酸等の略号による表示は、IUPAC、IUBの規定、「塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン」（特許庁編）及び当該分野における慣用記号に従うものとする。

## 【0010】

【発明の実施の形態】本発明遺伝子の一具体例としては、後述する実施例1-5に示される「GEN-502C07」、「GEN-560D061」、「GEN-560D06s」、「GEN-128B10」、「GEN-506G10-a」、「GEN-506G10-b」及び「GEN-425G08」とそれぞれ名付けられた

各クローンの有するDNA配列から演繹されるものを挙げる事ができ、それらの各塩基配列は、配列表に示される通りである。

【0011】これら各クローンの有する遺伝子は、同配列表に示される各アミノ酸でコードされるヌクレオチド（核酸）のオープンリーディングフレームを有しており、それぞれ後記実施例に示される分子量を有していると計算された。従って、本明細書においては、以下本発明に係わる各ヒト遺伝子を、後記実施例1-5に示す名称にて表示することができる。

【0012】以下、本発明ヒト遺伝子につき詳述すれば、本発明ヒト遺伝子のそれぞれは、上述した通り、ラット、マウス、酵母、線虫及び他のヒト遺伝子と類似性を有し、それら類似性ある遺伝子の情報に基づくヒト遺伝子の解析と、それら解析された遺伝子の機能と各種疾患との係わりについての研究に利用でき、該遺伝子と関係ある疾患への遺伝子診断並びに該遺伝子の医薬用途への応用研究に用いることが可能である。即ち、本発明遺伝子によりコードされる蛋白質（遺伝子産物）の機能は、既知の相同性遺伝子のそれより類推でき、また本発明遺伝子の提供によれば、その候補遺伝子を発現ベクターに組み込み、リコンビナントを作製し、酵素活性や結合活性等の機能を調べることもできる。

【0013】本発明遺伝子は、例えば配列番号：2で示されるように、一本鎖DNA配列で表されるが、本発明遺伝子には、かかる一本鎖DNA配列に相補的なDNA配列や之等の両者を含むコンポーネントもまた包含される。尚、配列番号：3n-1（n=1-7の整数）に示す本発明遺伝子の配列は、これによりコードされる各アミノ酸残基を示すコドンの一つの組合わせ例であり、本発明遺伝子はこれに限らず、各アミノ酸残基に対して任意のコドンを組合わせ選択したDNA塩基配列を有することも勿論可能である。尚、該コドンの選択は常法に従うことができ、例えば利用する宿主のコドン使用頻度を考慮することができる〔Ncl. Acids Res., 9, 43-74 (1981)〕。

【0014】更に本発明遺伝子には、上記で示されるアミノ酸配列の一部のアミノ酸乃至アミノ酸配列を置換、欠失、付加等により改変してなり、同様の機能を有する同効物をコードするDNA配列もまた包含される。之等改変体の製造、改変（変異）等は天然に生じることあり、また翻訳後の修飾により、或は遺伝子工学的手法により天然の遺伝子（本発明遺伝子）を、例えばサイトスペシフィック・ミュータゲネシス〔Methods in Enzymology, 154, p350, 367-382 (1987); 同 100, p468 (1983); Nucleic Acids Research, 12, p9441 (1984); 続生化学実験講座1「遺伝子研究法II」、日本生化学会編、p105 (1986)〕等の方法により改変したり、リン酸トリエステル法やリン酸アミダイト法等の化学合成手段〔J. Am. Chem. Soc., 89, p4801 (1967); 同91, p3350 (19

69); Science, 150, p178 (1968); Tetrahedron Lett., 22, p1859 (1981); 同24, p245 (1983)〕により変異させたDNAを合成したり、それらの組合せにより取得することができる。

【0015】本発明遺伝子は、これを利用して、即ち例えばこれを微生物のベクターに組み込み、形質転換された微生物を培養することによって、上記各遺伝子でコードされる蛋白を容易にかつ安定して発現できる。

【0016】また本発明の遺伝子を利用して得られる各蛋白は、之等を用いて、特異抗体を作成することもできる。ここで抗原として用いられるコンポーネントは、上記遺伝子工学的手法に従って大量に産生される蛋白を用いることができ、得られる抗体はポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体のいずれでもよく、之等抗体はそれぞれの蛋白の精製、測定、識別等に有利に利用できる。

【0017】本発明遺伝子の製造は、本発明によって開示された本発明遺伝子についての配列情報によれば、一般的遺伝子工学的手法により容易に実施できる〔Molecular Cloning 2nd Ed, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); 続生化学実験講座「遺伝子研究法I、II、III」、日本生化学会編 (1986)等参照〕。

【0018】これは例えばヒトcDNAライブラリー（各遺伝子の発現される適当な起源細胞より常法に従い調製されたもの）から、本発明遺伝子に特有の適当なプローブや抗体を用いて所望クローンを選択することにより実施できる〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 78, 6613 (1981); Science, 222, 778 (1983)等〕。

【0019】上記方法において、起源細胞としては、目的の遺伝子を発現する各種の細胞、組織や之等に由来する培養細胞等が例示され、これからの全RNAの分離、mRNAの分離や精製、cDNAへの変換（合成）とそのクローニング等はいずれも常法に従い実施できる。また、cDNAライブラリーは市販されてもおり、本発明においてはそれらcDNAライブラリー、例えばクローンテック社（Clontech Lab. Inc.）より市販の各種cDNAライブラリー等を用いることもできる。

【0020】cDNAライブラリーからの本発明遺伝子のスクリーニングは、前記通常の方法に従い実施することができる。該スクリーニング方法としては、例えばcDNAの産生する蛋白質に対して、該蛋白質特異抗体を使用した免疫的スクリーニングにより、対応するcDNAクローンを選択する方法、目的のDNA配列に選択的に結合するプローブを用いたプライクハイブリダイゼーション、コロニーハイブリダイゼーション等や之等の組合せを例示できる。ここで用いられるプローブとしては、本発明遺伝子のDNA配列に関する情報をもとにして化学合成されたDNA配列等を用いるのが一般的であり、勿論既に取得された本発明遺伝子やその断片もかかるプローブとして利用できる。



【0021】更に各細胞、組織より抽出、単離精製された天然抽出物の部分アミノ酸配列情報に基づき、センス・プライマー、アンチセンス・プライマーをスクリーニング用プローブとして用いることもできる。

【0022】また、本発明遺伝子の取得に際しては、PCR法〔Science, 230, 1350-1354(1985)〕によるDNA/RNA増幅法が好適に利用できる。殊にライブラリーから全長のcDNAが得られ難いような場合に、レース法(RACE: Rapid amplification of cDNA ends; 実験医学, 12(6), 35-38 (1994))、殊に5'-レース(5'-RACE)法〔Frohman, M.A., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 8, 8998-9002 (1988)〕の採用が好適である。かかるPCR法の採用に際して使用されるプライマーは、既に本発明によって明らかにされた本発明遺伝子の配列情報に基づいて適宜設定することができる。これは常法に従い合成することができる。

【0023】尚、増幅させたDNA/RNA断片の単離精製は、前記の通り常法に従うことができ、例えばゲル電気泳動法等によればよい。

【0024】上記で得られる本発明遺伝子或は各種DNA断片等の塩基配列の決定も、常法に従うことができ、例えばジデオキシ法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 74, 5463-5467 (1977)〕やマキサム・ギルバート法〔Method in Enzymology, 65, 499(1980)〕等により行なうことができる。かかる塩基配列の決定は、市販のシーケンスキット等を用いても容易に行ない得る。

【0025】本発明遺伝子の利用によれば、通常の遺伝子組換え技術〔例えば、Science, 224, p1431 (1984); Biochem. Biophys. Res. Comm., 130, p692 (1985); Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 80, p5990 (1983)及び前記引用文献等参照〕に従うことにより各組換え体蛋白を得ることができる。該蛋白の製造は、より詳細には、本発明遺伝子が宿主細胞中で発現できる組換えDNAを作成し、これを宿主細胞に導入して形質転換し、該形質転換体を培養することにより行なわれる。

【0026】ここで宿主細胞としては、真核生物及び原核生物のいずれも用いることができる。該真核生物の細胞には、脊椎動物、酵母等の細胞が含まれ、脊椎動物細胞としては、例えばサルの細胞であるCOS細胞〔Cell, 23, 175-182 (1981)〕やチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞及びそのジヒドロ葉酸レダクターゼ欠損株〔Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 77, 4216-4220 (1980)〕等がよく用いられているが、之等に限定される訳ではない。脊椎動物の発現ベクターとしては、通常発現しようとする遺伝子の5'上流に位置するプロモーター、RNAのスパイス部位、ポリアデニル化部位及び転写終了配列等を保有するものを使用でき、これは更に必要により複製起点を有していてもよい。該発現ベクターの例としては、例えば、SV40の初期プロモーターを保有するpSV2dhfr〔Mol. Cell. Biol., 1, 854 (1981)〕等を

例示できる。また、真核微生物としては、酵母が一般によく用いられ、中でもサッカロミセス属酵母を有利に利用できる。該酵母等の真核微生物の発現ベクターとしては、例えば酸性ホスファターゼ遺伝子に対するプロモーターを有するpAM82〔Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 80, 1-5 (1983)〕等を利用できる。

【0027】また、本発明遺伝子の発現ベクターとしては、原核生物遺伝子融合ベクターを好ましく利用することができ、該ベクターの具体例としては、例えば分子量26000のGSTドメイン(*S. japonicum* 由来)を有するpGEX-2TKやpGEX-4T-2等を例示することができる。

【0028】原核生物の宿主としては、大腸菌や枯草菌が一般によく用いられる。之等を宿主とする場合、例えば該宿主菌中で複製可能なプラスミドベクターを用い、このベクター中に本発明遺伝子が発現できるように該遺伝子の5'上流にプロモーター及びSD(シヤイン・アンド・ダルガーノ)塩基配列、更に蛋白合成開始に必要な開始コドン(例えばATG)を付与した発現プラスミドを利用するのが好ましい。上記宿主としての大腸菌としては、エシエリヒア・コリ(*Escherichia coli*) K12株等がよく用いられ、ベクターとしては一般にpBR322及びその改良ベクターがよく用いられるが、之等に限定されず公知の各種の菌株及びベクターをも利用できる。プロモーターとしては、例えばトリプトファン(trp)プロモーター、lppプロモーター、lacプロモーター、PL/PRプロモーター等を使用できる。

【0029】かくして得られる所望の組換えDNAの宿主細胞への導入方法及びこれによる形質転換方法としては、一般的な各種方法を採用できる。また得られる形質転換体は、常法に従い培養でき、該培養により本発明遺伝子によりコードされる目的の蛋白が生産、発現される。該培養に用いられる培地としては、採用した宿主細胞に応じて慣用される各種のものを適宜選択利用でき、その培養も宿主細胞の生育に適した条件下で実施できる。

【0030】上記により、形質転換体の細胞内、細胞外乃至は細胞膜上に目的とする組換え蛋白が発現、生産、蓄積乃至分泌される。

【0031】各組換え蛋白は、所望により、その物理的性質、化学的性質等を利用した各種の分離操作〔「生化学データブックII」、1175-1259頁、第1版第1刷、1980年6月23日株式会社東京化学同人発行; Biochemistry, 25(25), 8274-8277 (1986); Eur. J. Biochem., 163, 313-321 (1987)等参照〕により分離、精製できる。該方法としては、具体的には例えば通常の再構成処理、蛋白沈澱剤による処理(塩析法)、遠心分離、浸透圧ショック法、超音波破碎、限外濾過、分子篩クロマトグラフィー(ゲル濾過)、吸着クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフ

ィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等の各種液体クロマトグラフィー、透析法、之等の組合せ等を例示でき、特に好ましい上記方法としては所望の蛋白を結合させたカラムを利用したアフィニティクロマトグラフィーを例示できる。

【0032】また、本発明によって明らかにされた本発明遺伝子の配列情報を基にすれば、例えば該遺伝子の一部又は全部の塩基配列を利用することにより、各種ヒト組織における本発明遺伝子の発現の検出を行なうことができる。これは常法に従って行なうことができ、例えばRT-PCR（Reverse transcribed-Polymerase chain reaction）（Kawasaki, E.S., et al., Amplification of RNA. In PCR Protocol, A Guide to methods and applications, Academic Press, Inc., San Diego, 21-27 (1991)）によるRNA増幅により、またノーザンブロッティング解析（Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory (1989)）等により、いずれも良好に実施し得る。

【0033】尚、前記PCR法を採用する場合において、用いられるプライマーは、本発明遺伝子のみを特異的に増幅できる本発明遺伝子に特有のものである限り何等限定はなく、本発明遺伝情報に基いてその配列を適宜設定することができる。通常これは常法に従って20～30ヌクレオチド程度の部分配列を有するものとすることができる。その好適な例は、後記実施例1～5に示す通りである。

【0034】しかして、本発明はかかる新規なヒト遺伝子に特有の検出に有用なプライマー及び／又はプローブをも提供するものである。

【0035】

【発明の効果】本発明によれば、新規なヒト遺伝子が提供され、該遺伝子を用いれば、該遺伝子の各種組織での発現の検出や、その構造及び機能を解析でき、また、該遺伝子でコードされるヒト蛋白の遺伝子工学的製造が可能となり、これらにより、その発現物の解析等により、之等の関与する疾患、例えば遺伝子病、癌等の病態説明や診断、治療等が可能となる。

【0036】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、実施例を挙げる。

【0037】

【実施例1】ヒトラb7GTP結合類似タンパク遺伝子

（1）ヒトラb7GTP結合類似タンパク遺伝子のクローニング及びDNAシーケンシング  
ヒト胎児脳、成人血管、胎盤の各組織より抽出したmRNAをクローンテック社より購入して出発材料とした。上記mRNAよりcDNAを合成し、ベクターλZAP II（ストラタジーン社製）に挿入し、cDNAライブラリーを構築した（大塚GENリサーチ・インスティチュ

ート、大塚製薬株式会社）。インビボ・エキシジョン法（in vivo excision: Short, J. M., et al., Nucleic Acids Res., 16, 7583-7600 (1988)）によって寒天培地上にヒト遺伝子を含む大腸菌コロニーを形成させ、ランダムにそのコロニーをピックアップし、96ウエルマイクロプレートにヒト遺伝子を含む大腸菌クローンを登録した。登録されたクローンは、-80℃にて保存した。

【0038】次に登録した各クローンを1.5mlのLB培地で一昼夜培養し、プラスミド自動抽出装置PI-100（クラボウ社製）を用いてDNAを抽出精製した。尚、コンタミした大腸菌のRNAは、RNase処理により分解除去した。最終的に30μlに溶解し、2μlはミニゲルによりおおまかにDNAのサイズ及び量をチェックした。その7μlをシーケンズ反応用に使い、残りの21μlは、プラスミドDNAとして4℃に保存した。また、この方法は若干のプログラム変更によって後記実施例で示されるFISH（fluorescence in situ hybridization）のプローブ用としても使用可能なコスミドを抽出することができる。

【0039】続いてT3、T7、或は合成オリゴヌクレオチド・プライマーを用いるサンガーらのジデオキシターミネーター法（Sanger, F., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 74, 5463-5467 (1977)）或はジデオキシターミネーター法にPCR法を加味した方法であるサイクルシーケンズ法（Carothers, A.M., et al., Bio. Techniques, 7, 494-499 (1989)）を実施した。之等の方法は少量のプラスミドDNA（およそ0.1～0.5μg）をテンプレート（鋳型）として4種の塩基を特異的に停止する伸長反応させる方法である。

【0040】シーケンズプライマーとして、FITC（fluorescein isothiocyanate）蛍光標識したものを使用し、Taqポリメラーゼにより約25サイクル反応させた。蛍光標識したDNA断片につき、自動DNAシーケンサー、ALF™ DNAシーケンサー（ファルマシア社製）によりcDNAの5'末端側から約400塩基の配列を決定した。

【0041】3'非翻訳領域は、各遺伝子の異質性（heterogeneity）が高く、個々の遺伝子を区別するのに適しているので、場合によっては、3'側のシーケンズも行なった。

【0042】DNAシーケンサーで得られた膨大な塩基配列情報を、64ビットのコンピューターDEC3400に転送し、コンピューターによるホモロジー解析を行なった。該ホモロジー解析は、UWCGのFASTAプログラム（Pearson, W.R. and Lipman, D. J., Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 85, 2444-2448 (1988)）によるデータベース（GenBank, EMBL）検索により行なった。

【0043】ヒト胎児脳cDNAライブラリーについての上記解析方法は、藤原ら〔Fujiwara, T., et al., DN

A Res., 2, 107-111 (1991)) に詳述されている。

【0044】上記と同様な方法で、構築されたヒト胎盤 cDNA ライブラリーから無作為に選択したおよそ 5040 の ESTs (expressed sequence tags: 発現遺伝子断片の部分 DNA 配列) の配列決定を実施した。

【0045】FASTA プログラムによる Gene Bank と EMBL の配列検索の中で、GEN-502C07 と命名したクローンが、ラットの rab7 GTP 結合タンパク (accession no. X96663) に対して、最も強く相同性を示すことを発見した。

【0046】テンプレート (鋳型) としてベクター (pBluescript vector: ストラタジーン社製 (Stratagene)) 内に挿入された二本鎖 DNA と、プライマーとしての合成オリゴヌクレオチドとを使用して、サンガーらのジデオキシ・チェーン・ターミネーション法によって、全コード領域を含む cDNA の塩基配列を決定し、他のいくつかの rab 関連遺伝子の DNA 配列と比較した。

【0047】本発明遺伝子に関連するシグナル伝達分子の Ras 関連ファミリーのメンバーである Rab タンパクは、真核細胞内に存在する GTP に結合する低分子タンパクである。このタンパクは、エキソサイトーシス系とエンドサイトーシス系の両経路の制御に重要な役割を担っており、既に 30 種以上の Rab 関連タンパク質が報告されている。それらは GTP/GDP 結合と GTP 加水分解能に対する領域において、Ras タンパクと相同性を有している。多くの Rab タンパクは全ての細胞に存在し、膜輸送の機能を有する。しかしながら、いくつかの Rab タンパクは組織特異性を示す。例えば Rab3a は神経末端で神経伝達物質の遊離の調節に関与することが提唱され、脳に特異的発現が見られている (Fischer von Mollard, G., et al., Nature, 349, 79-81 (1991))。更に、脂肪細胞において Rab3d (Baldini, G., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 89, 5049-5052 (1992)) の、また上皮細胞において Rab17 (Lutcke, A., et al., J. Cell Biol., 121, 553-564 (1993)) の、特異的発現もそれぞれ報告されている。

【0048】配列番号: 3 に、上記 GEN-502C07 と命名された cDNA クローンの核酸配列を、配列番号: 2 に、そのクローンのコーディング領域の核酸配列を、また配列番号: 1 に、該核酸配列でコードされる推定アミノ酸配列を、それぞれ示す。

【0049】この cDNA は、2443 塩基からなり、203 アミノ酸をコードする 609 塩基のオープン・リーディング・フレームを含んでいた。上記核酸配列には、翻訳開始部位と思われる (Kozak, M., J. Biol. Chem., 266, 19867-19870 (1991)) 配列、即ち (A/G) CCATGG 配列が、その 38-44 番目の核酸残基の位置に認められ、また 3' 非翻訳領域には A1u 配列が

含まれていた。

【0050】また、この cDNA は、翻訳領域において、ラット rab GTP 結合類似タンパク (X96663) と 89% 相同性を示した。

【0051】本発明遺伝子でコードされる推定アミノ酸配列と、ラット Rab GTP 結合タンパク (X96663) とは、94% 同一性を示した。更に、186 アミノ酸において Rab 関連 GTP 結合タンパク (M94043) と 55%、Rab7 結合タンパクとは 178 アミノ酸領域に亘り 35% の同一性を示した。

【0052】本遺伝子産物の推定されたアミノ酸配列は、Ras タンパクにおける GTP 結合に重要な部位と同様に、4 つの保存された領域 (Pai, E. F., et al., Nature, 341, 209-214 (1989); Valencia, A., et al., Biochemistry, 30, 4637-4648 (1991)) を有していたが、2 つのモチーフにおいて個々の残基の置換が検出された。

【0053】アミノ酸配列を示す配列番号: 1 の 14-21 番目の位置に示されるホスフェート結合ループを構築するモチーフ I (GxxxGKS/T, x は如何なる残基でもよい、以下同じ) 及び 125-128 番目の位置に示されるグアニン特異領域 (NKxD) と呼ばれるモチーフ II は、保存されていた。しかしながら、62-68 番目の位置に示されるモチーフ III においては、ラット rab GTP タンパク (X96663) と同様に、γ-ホスフェートと相互作用する一致領域 (WDTAGQE) 内の Thr が Ile によって置換されていた。

【0054】また、グアニン基とその側鎖が間接的に作用する ExSA 配列 (モチーフ IV) 内の 153-156 番目の位置の Ala が Val によって置換されていた。この置換はマウス Rab23 における RxSV の置換に類似している (Oikkonen, V.M., et al., Gene, 138, 207-211 (1994))。

【0055】本発明遺伝子が GTP 結合と GTPase 活性とを保有しているかどうかは不明ではある。RAB5 においては、保存領域のアミノ酸置換がエンドサイトーシス活性を下げるという報告もあることから、上記アミノ酸の置換は、之等の活性になんらかの影響を及ぼすかも知れない。

【0056】更に本発明遺伝子の特徴は、C 末端高可変領域と 2 つの連続したシステインを C 末端に含んでいることである。

【0057】保存されたモチーフ IV からの下流領域は、Ras 関連タンパク間の配列と同様、その長さにおいて可変的であった。この領域は特異的な標的と膜との相互作用に係わっている (Chavrier, P., et al., Nature, 353, 769-772 (1991))。

【0058】全ての低分子量 GTP 結合タンパクは、C 末端付近に少なくとも一つのシステイン残基を含んでいて、膜相互作用に必要な C 末端システイン・モチーフ

は、Caax, CCax, CC或はCxC ("a"は脂肪族残基)である。殆どのRabタンパクは、C末端にCxC(例としてRab3A)或はCC(例としてRab1A)のどちらかを所有している。

【0059】上記結果に鑑みて、本発明遺伝子はRab7GTP結合類似タンパクをコードする新規なヒト遺伝子であると結論付けられる。

【0060】(2)ノーザンブロット分析

正常ヒト組織におけるヒトrab7GTP結合類似タンパクmRNAの発現をランダム・オリゴヌクレオチド・プライミング法によって、標識したヒトcDNAクローンをプローブとするノーザンブロットにより評価した。

【0061】ノーザンブロット分析は、製品使用法に従い、ヒトMTNブロット(Human Multiple Tissue Northern blot; クローンテック社製、ラ・ジョラ(La Jolla)、カリフォルニア、米国)を用いて実施した。

【0062】即ち、上記クローンGEN-502C07のcDNA挿入部は、3'非翻訳領域内にAlu配列を含んでいたため、他のmRNAに対する非特異的ハイブリダイゼーションを予防するために、ノーザンブロット分析用のプローブをベクター(pBluescript vector)のcDNA挿入部の5'末端の上流ベクター上に存在するEcoRIサイトと580番目(配列番号:3の配列番号に対応)に存在するEcoRVサイト内で割裂することによって、制限酵素断片を調製した。更に上記の特異的な制限酵素断片をPCRで増幅し、PCR増幅産物を $[^{32}\text{P}]$ -dCTP(ランダムプライムDNAラベリングキット、ベーリンガー・マンハイム社)により標識してプローブとした。

【0063】プロットを4時間アレハイブリ後、42℃で一晩、50%ホルムアミド/5×SSC/10×デンハルツ溶液/2%SDS溶液(100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 変性サケ精子DNA含有)の溶液中でハイブリした。2×SSC/0.05%SDSにて室温下にて60分、2回洗浄後、次いで0.1×SSC/0.01%SDSにて65℃下に60分間で3回洗浄した。フィルターを-80℃下に3日間、X線フィルム(コダック社製)に対して露光した。

【0064】3日間の露光の結果、試験した全てのヒト組織(心臓、脳、胎盤、肺、肝臓、骨格筋、腎臓、脾臓、脾臓、甲状腺、膀胱、コウ丸、卵巣、大腸、小腸、末梢血リンパ球)内に、3.6kbのmRNAが発現していることが明らかとなった。しかしながら、脳、胎盤、骨格筋においては、わずかに検出された。

【0065】(3)ダイレクト・R-バンディングFISH(Fluorescence in situ hybridization)によるコスミド・クローンと染色体の局在

FISH分析用のプローブを調整するために、GEN-502C07遺伝子に相当する配列を含むコスミド・クローンを単離した。即ち、下記表1に示す塩基配列のプライマーP1とP2とを合成し、之等のプライマーを用いてPCRを行ない、コスミド・クローンのスクリーニングを行なった。反応条件としては、94℃30秒、55℃45秒及び72℃45秒のサイクルを35サイクル行なった。

【0066】

【表1】

プライマー	塩基配列
P1	5' -TAGGCCGTTGTTTCAGATTC-3'
P2	5' -TACAGTGACTTCTGGGACAC-3'

【0067】かくして単離されたひとつのコスミド・クローンを複製プロメタフェーズR-バンドと組み合わせたFISHに基づく技術であるダイレクト・R-バンディング・フルオレッセン・インサイチュア・ハイブリダイゼーション(FISH)によるマッピングのためのプローブとして使用し、該FISH法によって、GEN-502C07の染色体マッピングを行なった〔Takahashi, E., et al., Hum.Genet., 86, 14-16 (1990)〕。

【0068】また、該クローンに存在する反復配列の抑制のために、リクター〔Lichter P. et al., Proc. Natl. Sci. U.S.A., 87, 6634-6638 (1990)〕の記載に従って、20倍過度のヒトCot-1 DNA(BRL社製)を用いた。

【0069】標識、ハイブリダイゼーション、洗浄、検出は、通常の方法に従い実施した。プロビア100フィルム(フジISO100; プシ・フィルム社製)を顕微

鏡写真撮影のために用いた(フィルター・コンビネーション、ニコンB-2A)。

【0070】試験した100のR-バンド分裂前中期プレートの47%が、第1染色体のバンドq32.1の位置で相同染色体上に完全な1対のスポットを示した。また、プレートの41%がどちらか或は相同染色体上に不完全な単一又は一対のスポットを明らかにした。残りの12%は、検出可能なスポットを示さなかった。上記の結果から、GEN-502C07は、染色体バンド1q32上にマップされた。

【0071】本実施例によれば、新規なヒトrab7GTP結合類似タンパク遺伝子が提供され、該遺伝子を用いれば、該遺伝子の各種組織での発現の検出や、ヒトrab7GTP結合類似タンパクの遺伝子工学的製造が可能となり、これらにより、発現タンパクとrabによる細胞内小胞輸送の制御機構の解明の研究や之等の関与す

る疾患、例えば癌、神経性疾患、等の病態解明や診断、治療等が可能となると考えられる。

【0072】

【実施例2】ミエロイド抗原CD33関連蛋白遺伝子 (GEN-560D061及びGEN-560D06s)

(1) ミエロイド抗原CD33関連蛋白遺伝子のクローニング及びDNAシーケンシング

イムノグロブリン(Ig)・スーパーファミリーに属するメンバーは、細胞-細胞間相互作用を介在している分子として働く〔Williams, A.F., *Annu. Rev. Immunol.*, **6**, 381 (1988)〕。

【0073】近年、シアル酸結合蛋白として特徴付けられているシアロアドヘシンファミリーが、Igスーパーファミリーのサブ・グループのメンバーとして、B細胞特異的のマーカ―〔Wilson, G.L., et al., *J. Exp. Med.*, **173**, 137 (1991); Stamenkovic, I., and Seed, B., *Nature*, **345**, 74 (1990)〕、オリゴデンドロサイトとシュワン細胞上に発現されているミエリン関連糖蛋白(MAG)〔Fujita, N., et al., *B.B.R.C.*, **165**, 1162 (1989)〕、ミエロイド分化抗原CD33〔Peiper, S.C., et al., *Blood*, **72**, 314 (1988); Simmons, D.L., and Seed, B., *J. Immunol.*, **141**, 2797 (1988); Tchilian, E.Z., et al., *Blood*, **83**, 3188 (1994)〕及び組織マクロファージの個体群中に発現されているシアロアドヘシン〔Crocker, P.R., et al., *Embo.*, **13**, 4490 (1994)〕等が報告されている。

【0074】これまでは、このファミリーがCD22に属していると考えられており、上記4つのメンバーがIgスーパーファミリーのサブ・グループ制定された〔Crocker, P.R., et al., *Embo.*, **13**, 4490 (1994); Mucklow, S., et al., *Genomics*, **28**, 344 (1995); Kelm, S., et al., *Curr. Biol.*, **4**, 965 (1994); Freeman, S.D., et al., *Blood*, **85**, 2005 (1995)〕。

【0075】之等の分子は、細胞表面上の特異的シアル化したグリカンの認知を通して、シアル酸を含む〔Kelm, S., et al., *Curr. Biol.*, **4**, 965 (1994)〕細胞表面グリカンの結合することによって細胞接着を媒介することができる。上記特異的認知によって好中球に対するシアロアドヘシン、ニューロンに対するミエリン関連糖蛋白、リンパ球に対するCD22及び赤血球に対するCD33の選択的結合に導くとされている〔Kelm, S., et al., *Curr. Biol.*, **4**, 965 (1994); Freeman, S.D., et al., *Blood*, **85**, 2005 (1995)〕。

【0076】上記の蛋白は、この区別可能なサブ・グループ間の配列類似性を共有するが、Ig様領域の隣接したC2-セットと同様にN末端V-セットIg様領域ドメインのIgスーパーファミリーの他のメンバーとシアロアドヘシンのメンバーのある程度の相同性が維持されていた〔Freeman, S.D., et al., *Blood*, **85**, 2005 (19

95)〕。

【0077】本例では、実施例1-(1)に準じて、ヒト胎盤cDNAライブラリーから無作為に選択したcDNAクローンのDNA配列を決定し、公知の遺伝子とDNA配列を比較することによって、GEN-560D06と名付けられた1.9kbのcDNAクローンがミエロイド抗原CD33に対して高い相同性を有することを明らかにする。

【0078】尚、このクローンは遺伝子の5'末端部分が欠失していたので、欠けているセグメントを単離するために、新たにヒト胎盤cDNAライブラリーのスクリーニングを行なった。

【0079】即ち、プローブとして<sup>32</sup>Pランダム-標識cDNAを持つラムダ・trp1EXベクターを用いて胎盤のmRNA(ストラトジーン社製)から構築されたcDNAライブラリー(約100万のブランク)をスクリーニングし、12の付加的なcDNAクローンを得た。それらの中から、3つのクローンが全体のオープン・リーディング・フレームをカバーしていることが後に判明した。

【0080】それらのDNA配列を<sup>35</sup>S dATPを用いるジデオキシ・ターミネーション法によって決定した〔Sanger, F., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **74**, 560 (1977)〕。

【0081】その結果、GEN-560D06遺伝子について、配列番号:6に2809塩基の核酸配列からなる全長配列、配列番号:5に1326塩基のオープン・リーディング・フレームを含む核酸配列並びに配列番号:4に核酸配列によってコードされる442アミノ酸残基からなる推定アミノ酸配列を示す。

【0082】GEN-560D06遺伝子の5'非コード配列は、236のGCリッチ配列から成っていて、ポリAテイルによって続く4つの可能性あるポリAデニレーション・シグナル(AATAAA)が3'非コード領域上に見られた。

【0083】上記完全なフォームに加えて、このcDNAクローンがおそらくオルターナティブ・(二者択一的な)スプライシングによってオリジナルなクローンのヌクレオチド配列の1216-1391塩基目の間の176塩基対が欠けていることが分かった。該176塩基対欠失は、リーディング・フレームのシフトの結果としてであって、この転写体から推定タンパクの計算されたサイズは、342アミノ酸であった。

【0084】従って、前記長い方のcDNAクローンであるGEN-560D06遺伝子をGEN-560D061遺伝子とし、該クローンより176塩基対が欠失した遺伝子をGEN-560D06s遺伝子とした。

【0085】上記GEN-560D06s遺伝子について、配列番号:9に1741塩基からなる全配列を、配列番号:8に1026塩基のオープン・リーディング・

フレームを含む核酸配列を、また配列番号：7に上記核酸配列によってコードされる342アミノ酸残基からなるアミノ酸配列を、それぞれ示す。

【0086】データ・ベースの公知のタンパクと推定蛋白のコンピュータ分析により、本発明遺伝子によってコードされる推定タンパク配列は、ミエロイド抗原CD33の膜貫通に対して高い相同性を示している(56%)、配列的に25の疎水性残基(333-357塩基)を含んでいた。該領域は膜貫通領域をもコードしているようであった。

【0087】加えてタンパクの推定された成熟体は、細胞外領域(配列番号：4に示す20-333の314アミノ酸残基)と85アミノ酸残基の細胞質領域からなっている。

【0088】本発明遺伝子の細胞外領域において、配列番号：4の20-131アミノ酸残基、132-224アミノ酸残基及び225-326アミノ酸残基の3つのIgに関連したセグメントと、Igスーパーファミリーに属しているメンバーにおいて観察されたIg様ドメインのV-セットとの2つのC2-セットに対する類似性が明らかになった[Williams, A.F., Annu. Rev. Immunol., 6, 381 (1988); Williams, A.F., Immunol. Today, 8, 298 (1987); Williams, A.F., et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 54, 637 (1989)]。

【0089】シアロアドヘシンファミリーの他のメンバーと同様に、CD33の所望の構造と、この新規な遺伝子のアミノ酸配列の比較に基づき、推定されたタンパクはN末端Vドメインと膜貫通領域と細胞質の尾部に続く2つの隣接C2様ドメインの構造を有すると考えられ、特に、このタンパクの第1と第2のIg様のドメインは、CD33のそれと高い相同性(72%アミノ酸同一)を示した。

【0090】Igスーパーファミリーを定義するペプチドの特異的なモチーフの保存より、この新規な分子がCD33と同様にIg遺伝子スーパーファミリーのメンバーとして分類できると提言された[Williams, A.F., Annu. Rev. Immunol., 6, 381 (1988)]。

【0091】(3)ノーザンブロット分析  
種々の組織においてこの遺伝子の発現を試験するために、ヒトMTNブロット・システム(クローンテック社製)を用い、実施例1-(2)と同様にしてGEN-560D06 cDNAクローン全領域をプローブとするノーザンブロット分析を行なった。

【0092】ブロットを6時間プレハイブリダイズさせた後、42℃で18時間、50%ホルムアミド/5×SSPE/10×デンハルツ溶液/2% SDS溶液(100 µg/ml 変性サケ精子DNA含有)の溶液中でハイブリダイズした。ブロットは2×SSC/0.05% SDSにて室温下に2回溶液を交換し、40分間洗浄した後、0.1×SSC/0.1% SDSにて50℃下に4

0分間で2回洗浄した。フィルターは-80℃下、18時間、X線フィルム(コダック社製)に対して露光した。

【0093】心臓、脳、胎盤、肺、肝臓、骨格筋、腎臓、脾臓、脾臓、甲状腺、卵巣、前立腺、コウ丸、小腸、大腸及び末梢血リンパ球の16の成人組織と、胎児心臓、胎児脳、胎児肺、胎児肝臓及び胎児腎臓の5つの胎児組織とから、mRNAを使用するノーザン・ブロット分析の結果、この遺伝子は胎盤に特異的に発現することが明らかになった。

【0094】4つの異なるサイズからなる7.5 kb、5.0 kb、4.1 kb及び1.9 kbの転写体が観察されたので、プローブとしてcDNA配列の一部を使用してそれらの更なる特徴付けを行なった。

【0095】その結果、配列番号：6の1216-1391番目のヌクレオチドで推定膜貫通領域に相同するPCR産物の176塩基対が、プローブとして使用された全体のcDNAと同様に、同じバンドで検出された。最も短い転写体は、1891-1896番目の位置でポリAデニレーション・シグナルに使用されているようである。なぜなら、オリジナルなcDNA(配列番号：6の2491-2805番目に相当)の3'末端側の315塩基対のPCR産物をプローブとして使用した時、1.9 kbの最も小さい転写体は検出されず、従って、この1.9 kbの産物は1つの異なるポリAサイトの使用のように見えることを示しているからである。事実、本発明者らは、オリジナル・クローンの1918番目(配列番号：6)でポリAを含んでいるcDNAクローンを得ている。

【0096】更に、おそらくオルターナティブ(二者択一的)・スプライシングによる膜貫通領域と細胞質尾部を欠く342のアミノ酸をコードするスプライスした転写体を、2つのクローンのうちの1つから単離した。

【0097】このクローンは3番目のIg様ドメインの末端に相同する1215番目(配列番号：6)のヌクレオチドまで膜貫通型と同一であるオープン・リーディング・フレームを持っていた。その後、176塩基対の欠失は、リーディング・フレームのシフトを生じている。

【0098】更なる16アミノ酸をコードする別のフレームと1439番目(配列番号：6)のヌクレオチドのTGAターミネーション・コドンは、膜貫通フォームを提供していない。膜貫通型の所望の構造との比較に基づいて、オルターナティブ(二者択一的)にスプライスしたフォームの産物は、膜貫通領域と細胞質尾部を欠いている。

【0099】3つの大きな転写体は、更に下流にオルターナティブ(二者択一的)なポリAシグナルによってもたらされているかも知れない。かわりとして、2つ又はそれ以上の細胞質変異体を産生するIg-遺伝子スーパーファミリーに属するMAG、CEA或はマウスCD

33のような他の接着分子 [Tchilian, E.Z., et al., Blood, 83, 3188 (1994); Williams, A.F., Immunol. Today, 8, 298 (1987); Williams, A.F., et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 54, 637 (1989)] のように、この新規な遺伝子は、オルターナティブ・（二者択一的な）スプライシングによって細胞質領域において異なった同位体を産生するかもしれない。

【0100】MAGは、シアロアドヘシンのメンバーであると報告されている。これは細胞質領域において区別される2つの型の同位体を産生するミエリン形成において重要な役割を持っており、それらの発現は進化の段階の特別な方法において調節されることが提言される [Lai, C., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 84, 4337 (1987)]。MAGに対するこの証拠から、本発明者らは胎盤の進化の段階はおそらく本発明遺伝子の発現

を調節する一つの重要な因子であって、それが胎盤の成長において重要な役割を演ずると考える。

【0101】また、得られた配列がキメラでないことの確認及びスプライシング産物を確認する目的で、以下に示す逆転写-PCR (RT-PCR) 法を実施した。

【0102】(4) RT-PCR

正常に分娩された胎盤から抽出されたPoly (A) + RNAの1 $\mu$ gをランダム・プライマー-p (dN) 6 (ペーリンガー・マインハイムGmbH社製) で逆転写してcDNAを得、これを下記表2に示す塩基配列の遺伝子特異的プライマーF7及びRを用いたPCRにより増幅させた。

【0103】

【表2】

プライマー	塩基配列
F 7	5' -GCTGGTTCCAGGGCTTCC-3'
R 6	5' -TGTGGAAGTGTAGGACAGCG-3'

【0104】尚、ここで用いたF7及びR6プライマーは常法に従い合成されたものであり、上記PCRの反応条件は、94℃30秒、55℃30秒、72℃30秒のサイクルを25サイクル行なった。RT-PCR産物は2%アガロース・ゲル電気泳動により分析した。その結果、両転写体が胎盤内に発現したが、オルターナティブ（二者択一的）にスプライシングしたフォームに相同する転写体が膜貫通型のそれより、発現量が少ないと考えられた。

【0105】上記のことから、本発明者らの示すデータはCD33のような細胞-細胞間相互作用に関連しているらしい胎盤特異的遺伝子産物の存在を示唆している。

【0106】本例によれば、新規なヒトGEN-560D06遺伝子が提供され、該遺伝子を用いれば、該遺伝子の胎盤組織での発現の検出や、ヒトGEN-560D06遺伝子の遺伝子工学的製造が可能となり、これらにより、前述したようにCD33のような細胞-細胞間相互作用と関連の研究や胎盤の進化及び機能の解析や、これが関与する各種疾患、例えば、欠損により不妊症等の診断等を行なうことができ、またこれらの治療及び予防薬のスクリーニングや評価等を行なうことができる。

【0107】

【実施例3】脳脂肪酸結合蛋白遺伝子

(1) 脳脂肪酸結合蛋白遺伝子のクローニング及びDN Aシーケンシング

長鎖脂肪酸やそのCoA誘導体又は小分子の疎水性のリガンドに対して高い親和性で結合する脂肪酸結合蛋白 (FABP) は、いくつかの組織の細胞質において豊富に発現されている。

【0108】該FABPは脂肪酸の細胞内への取り込み

を高めて、 $\beta$ -酸化、リン脂質のような脂肪酸代謝の過程に関連する酵素に関して刺激的な効果を持っている (Veerkamp, J. H., and Matman, R. G., Prog. Lipid Res., 34, 17-52 (1995))。

【0109】小分子14-16 kDa蛋白であるFABPは、単離された臓器の由来から命名されている。FABPの少なくとも8つの構造的に異なったタイプが存在し、脳、肝臓、心臓又は筋肉、そして腸の、表皮の、回腸の肥満細胞とミエリンから単離されている。細胞質性のレチノール酸結合蛋白IとIIもFABPファミリーのメンバーである。ヒトFABPsは腸、心臓、骨格筋、肝臓、及び脂肪から単離されているが、未だ脳からは単離されていない。

【0110】実施例1-(1)と同様の方法でヒト胎児脳cDNAライブラリーから任意に選択したcDNAクローンの配列解析とデータ・ベースの検索の結果、脂肪酸結合蛋白のメンバーに対してその最も強い相同性を示した一つのクローンを見つけ出し、該クローンをGEN-128B10と命名した。

【0111】上記該GEN-128B10クローンの塩基配列は、配列番号：12で示されるように754塩基からなり、配列番号：11で示される396塩基のオープン・リーディング・フレームを含んでいた。また、配列番号：10に前記核酸配列でコードされる132のアミノ酸残基からなる推定アミノ酸配列を示す。開始コドンは、配列番号：12の塩基配列番号の52番目から始まり、448番目が終始コドンを示していた。

【0112】FASTAプログラムの相同性検索によって、単離された遺伝子がラット脳 (Bennett, E., et al., J. Neurochem., 63, 1616-1624 (1994))、マウス脳

(Feng, L., et al., *Neuron*, 12(4) 895-908 (1994))、トリ網膜(Godbout, R., *Exp. Eye Res.*, 56, 95-106(1993))、FABPをコードする遺伝子と81-86%相同性を示した。また推定された産物は、ヒト骨格筋FABP(Peters, R. A., et al., *Biochem. J.*, 276, 203-207(1991))と65%、そしてヒトミエリン蛋白P2(Hayasaka, K., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 181(1), 204-207(1991))と59%相同性を示した。ラット、マウス脳、ヤトリ網膜FABPと87から91%アミノ酸配列の同一性を示した。

【0113】ヒト筋FABPに関連する部位特異的突然変異(Prinsen, C. F. M. and Veerkamp, J. H., *Biochem. J.*, 314, 253-260 (1996))やクリオ・スタログラフイー(Zanotti, G., et al., *J. Biol. Chem.*, 267, 18541-18550 (1992))により、Phe-17, Arg-107, Arg-127又はTyr-129のアミノ酸がオレイン酸に結合する能力と重要な役割を演じることを示している。これらのアミノ酸は他の種のFABPと同様にヒト脳FABPにおいても厳格に保存されている。

【0114】(2)ノーザンブロット分析  
正常ヒト成人組織におけるヒト脳FABP mRNAの発現を、GEN-128B10 cDNAクローンの3' 非翻訳領域に相当する部位をPCRにより増幅し、該PCR産物を精製し、 $[^{32}\text{P}]$ -dCTP(ランダムプライムDNAラベリングキット、ベーリンガー・マンハイム社)により標識してプローブとし、実施例1-(2)に準じてノーザンブロットングを行なった。

【0115】ノーザンブロット分析の結果、脳においておよそ1.2Kbの転写物と骨格筋において小さなmRNAが検出されたが、試験した他の組織の心臓、胎盤、肺、肝臓、腎臓及び脾臓では検出されなかった。骨格筋に発現されたmRNAはDNAシークエンスにより今回単離された脳FABP cDNAと同一であることが示され、脳に発現されているmRNAより小分子の転写物が骨格筋にも存在していることが判明した。さらにヒト胎児脳において成人に比べ多量に発現されていることが判明した。このことは、胎児脳においてFABPが重要な役割を果たしていることを伺わせるものである。加えてトリ網膜FABPと同じく、マウスとラット脳FABPsはそれぞれ組織発達の早期段階で必要であると考えられており、それはヒト脳も同様に胎生期の期間中FABPが必要と考えられる。

【0116】本発明ヒト脳FABP遺伝子は、ヒト脳FABP蛋白の発現及び検出に利用でき、かくして該蛋白の関与する各種の疾患の診断、病態解明、例えば、脳発育不全、神経性疾患等の各種疾患の診断等を行なうことができ、また上記疾患の治療及び予防薬のスクリーニングや評価に利用できる。

【0117】

【実施例4】SRE-ZBP関連ジンクフィンガー遺伝

子

(1) SRE-ZBP関連ジンクフィンガー遺伝子のクローニング及びDNAシークエンシング

c-fos遺伝子の5' 上流域に存在する血清反応エレメント(SRE)は、核蛋白であるc-fosの転写を制御する血清反応因子(SRF)の標的結合部位である(Gilman, M. Z., et al., *Mol. Cell Biol.*, 6, 4305-4316 (1986); Norman, C., et al., *Cell*, 55, 989-1003(1988); Kadonaga, J. T., et al., *Cell*, 51, 1079-1090(1987))。c-fos SREはプロテイン・カイネースCに対する反応(Gilman, M. Z., *Genes Devel.*, 2, 394-402 (1988))と成長因子によって誘導される介在シグナル(Greenberg, M. E., et al., *Mol. Cell Biol.*, 6, 1050-1057(1986))の為に必要である。加えてグルココルチコイド・レセプターは、c-fos SREに対して結合し、c-fosプロモーターの活性化を抑制することによって、線維芽細胞の成長を抑制する(Karagianni, N. and Tsawdaroglou, N., *Oncogene*, 9, 2327-2334(1994))。これらの知見はSREが複数のSRE結合蛋白の標的となる多機能のエレメントであることを提言している。

【0118】SRE-ZBP(血清反応エレメント結合ジンクフィンガー蛋白: Attar, R. M. and Gilman, M. Z., *Mol. Cell Biol.*, 12, 2432-2443(1992))は、クラベル・タイプの保存された配列を含んでいるC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>ジンクフィンガー蛋白のファミリーのメンバーである。SRE-ZBPのジンクフィンガー領域は、c-fos SREに直接的に結合する(Rosenberg, U. B., et al., *Nature*, 319, 336-339(1986))。ジンクフィンガー・モチーフは当初アフリカツメガエルの転写因子IIIAのアミノ酸配列内で同定された(Miller, J. et al., *EMBO J.*, 4, 1609-1614(1985))、このループ様のモチーフは、亜鉛イオンを持つシステインとヒスチジンの2つのペアの相互作用によって形作られており、そしてRNAと/或はDNA分子に結合することによって転写を制御すると考えられている(Kadonaga, J. T., et al., *Cell*, 51, 1079-1090 (1987); Stanojevic, D., et al., *Nature*, 341, 331-335(1989))。本発明者らは、SRE-ZBPに対する相同物であると推定される新規なヒトジンクフィンガー遺伝子の単離と染色体座位を報告する。

【0119】実施例1-(1)と同様の方法でヒト胎児脳cDNAライブラリーから任意に選択したcDNAクローンの配列と公知の遺伝子とのホモロジーをデータベースの検索によって比較した。その経過において、本発明者らは、c-fos血清反応エレメントに結合する蛋白であるSRE-ZBPをコードする遺伝子に対して核酸配列において65.2%の同一性を呈した1つのクローンを見つけ、該クローンをGEN-506G10と命名した。該クローンは5' と3' 末端配列が欠けていたので、本発明者らは前記で得られたcDNAクローンを $[^{32}\text{P}]$ ランダムプライミング法により標識し、これを



プローブとして、ヒト脾臓のmRNAから構築されたcDNAライブラリー(ZAP Express™EcoRI/XhoI cDNAライブラリー; ストラトジーン社製)に対してスクリーニングした。得られたクローンのDNA配列をABI PRISM™377自動DNAシーケンサーで配列決定した。

【0120】上記方法によって、本発明者らは2つのcDNAクローンを得、5' 非翻訳領域が171塩基で、3' 非翻訳領域が290塩基であって、562アミノ酸をコードする1686塩基の蛋白質翻訳領域を含んでいるクローンをGEN-506G10-aと命名した。

【0121】GEN-506G10-a遺伝子について、配列番号: 15に2168塩基の核酸配列からなる全配列、配列番号: 14に1683塩基のオープン・リーディング・フレームを含む核酸配列並びに配列番号: 13に該核酸配列でコードされる561アミノ酸の推定アミノ酸配列を示す。

【0122】開始コドンは、配列番号: 15の塩基配列番号の172-174番目であり、1836-1838番目が終始コドンを示していた。

【0123】GEN-506G10-a遺伝子に存在するポリAテイルを続ける可能性をもつポリアデニレーション・シグナルが、終始コドンから261塩基下流に見られた。推定された産物はSRE-ZBPに対して67%の相同性が明らかになった。モチーフ・ライブラリーPROSITE(Bairoch, A., Nucleic Acids Res., 20, 2013-2018(1992))を使用するMotifFinderプログラムでの分析は、推定されたGEN-506G10-a蛋白がCX<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>FX<sub>5</sub>LX<sub>2</sub>HX<sub>3</sub>Hの共通配列を持つATP/GTP結合部位モチーフ(Pルーブ)と7つのC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>ジンクフィンガー領域を保有することを指摘した。

【0124】もう一方のcDNAクローンは、GEN-506G10-bと命名され、該クローンは、5' 非翻訳領域が157塩基で、3' 非翻訳領域が265塩基である201アミノ酸をコードする603塩基のオープン・リーディング・フレームを含んでいた。

【0125】GEN-506G10-b遺伝子について、配列番号: 18に1051塩基の核酸配列からなる全配列、配列番号: 17に603塩基のオープン・リーディング・フレームを含む核酸配列並びに配列番号: 16に該核酸配列でコードされる201アミノ酸の推定アミノ酸配列を示す。

【0126】GEN-506G10-b遺伝子にあるポリAテイルを続ける可能性をもつポリアデニレーション・シグナルが、終始コドンから247塩基下流に見られた。

【0127】このcDNAによって推定された蛋白は、ATP-GTP結合部位と7つのC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>ジンクフィンガー領域のどちらも含んでいなかった。2つのcDNAの

3' 非翻訳領域は同じコスミドクローンに含まれていることが確認されたので、本発明者らは2つのタイプの転写物が二者択一的なスプライシングによって産生されたと考えた。両クローンは、SRE-ZBPの5' 領域に対して塩基配列で65%とアミノ酸配列で67%の同一性を明らかにした。より大きなcDNAによって推定された蛋白のジンクフィンガー領域は、c-fos血清反応エレメントに直接結合する分子であるSRE-ZBPのそれらに対して54%の相同性を示した。

【0128】(2)ノーザンブロット分析

正常ヒト組織におけるGEN-506G10-amRNAの発現を実施例1-(2)と同様にして、ランダム・オリゴヌクレオチド・プライミング法によって標識したヒトcDNAクローンをプローブとするノーザンブロットにより評価した。

【0129】ノーザンブロット分析は、製品使用法に従い、ヒトMTNブロット(Human Multiple Tissue Northern blot; クローンテック社製、パロ・アルト、カリフォルニア、米国)を用いて実施した。

【0130】即ち、上記ジンクフィンガー領域を含むGEN-506G10cDNAクローンのPCR増幅産物を[<sup>32</sup>P]-dCTPランダムプライムドDNAラベリングキット(ベーリンガー・マンハイム社)により標識してプローブとした。

【0131】ブロッティングメンブランは、42℃で一晩、50%ホルムアミド/5×SSPE/10×デンハルツ溶液/2%SDS溶液(100μg/ml変性サケ精子DNA含有)溶液中でハイブリダイズされた。2×SSC/0.01%SDSにて室温下にて2回洗浄後、次いで0.1×SSC/0.05%SDSにて50℃下に40分間で1回洗浄した。メンブランは-70℃下に18時間、X線フィルム(コダック社製)に対して露光した。

【0132】その結果、2.3kbの転写物が試験した全てのヒト組織内に発現していることが明らかとなった。加えて、1.3kbの転写物が心臓、脳、胎盤及び肺に特異的に観察された。小さな転写物はおそらくGEN-506G10-aの3'部分が欠失したGEN-506G10-bに相同していると考えられた。

【0133】(3)FISHによるコスミド・クローンと染色体の局在

GEN-506G10遺伝子の染色体の局在を調べるために実施例1-(3)と同様に、FISHによって染色体の局在を調べた。

【0134】本発明者らは、ヒト脾臓cDNAライブラリーから得られた前記のGEN-506G10-acDNAクローンを[<sup>32</sup>P]-ランダム標識してプローブとして用い、正常ヒト染色体DNAから構築されたヒト・コスミド・ライブラリーをスクリーニングした。その結果、2つのコスミド・クローンを単離した。本発明者ら

は、新規な遺伝子の染色体の局在を決定するためにこれらの2つのコスミドの各々でFISH試験を実施した。

【0135】100のR-バンド染色体を試験し、2つの両クローンが第7染色体のバンドq22.1-22.3上の位置で特にシグナルが明らかになることが分かった。従ってGEN-506G10は、7番目染色体、バンドq22.1-22.3上にマップされた。

【0136】上記の如く、本発明者らは、推定された産物が血清反応エレメント結合蛋白、SRE-ZBPに対する相同物である新規なジンクフィンガーcDNAの単離と局在について記載した。しかしながら、SRE-ZBPはSRFsのような他のSRE結合蛋白と高い程度の相同性を示さなかったが、そのジンクフィンガーモチーフはc-fos SREの3'部分に直接結合することが知られている(Atter, R.M. and Gilman, V.Z., Mol. Cell Biol., 12, 2432-2443(1992))。というのは、ジンクフィンガーモチーフは、アフリカツメガエルの転写因子IIIAで当初同定され、数百のC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>ジンクフィンガー蛋白が単離されている(Becker, K.G., et al., Hum. Mol. Genet., 4, 685-691(1994))。これらの蛋白は、RNAと、又はDNAに結合することによって転写を制御すると考えられている。

【0137】推定された蛋白は7つのうちの6つがCX<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>FX<sub>5</sub>LX<sub>2</sub>HX<sub>3</sub>Hの共通配列からなる7つのC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>ジンクフィンガー領域を保有することが報告されている。共通配列「H<sub>2</sub>/C<sub>2</sub>」リンクによってつながれた4つは、TGEKPXYX配列である(Becker, K.G., et al., Hum. Mol. Genet., 4, 685-691(1994))。

【0138】ノーザンブロット分析より、確認された2.3kb転写物によって推定された蛋白のジンクフィンガー領域が、MMZFPR、HSHF、HUMZNF7及びRNU27186のような他のジンクフィンガー蛋白のそれらに対して48-57%同一であることを明らかにした。

【0139】MMZFPRは、精子形成の調整の役割を持つと考えられているネズミの蛋白である(Burke, P.S. and Wolgemuth, D.J., Nucl. Acids Res., 20, 2827-2834(1992))。試験管内においてヒト・ミエロイド細胞株の最終分化を誘導するHSHFは、おそらく細胞の分化の過程に関連する(Pannute, A., et al., Nucl. Acids Res., 16, 4227-4237(1988))。HUMZNF7も試験管内においてヒト・ミエロイド細胞株の最終分化を誘導するかもしれない(Lania, L., et al., Genomics, 6, 333-340(1990))。ラットのオリゴデンドロサイトに見つけられたRNU27186は、ミエリン誘導グリア細胞内の配列特異的転写の抑制物として作用する(Pott, U., et al., J. Neurochem., 65, 1955-1966(1995))。転写の抑制物としてこれらの遺伝子産物の機能がショウジョウバエのクラッペル遺伝子のそれに対して類似している(Licht, J.D., et al., Nature, 346, 76-79(1990))。

GEN-506G10-aの産物は類似の役割を演じるかもしれない。さらにこの推定された蛋白は、共通配列A/GX<sub>4</sub>GKS/Tに相同するATP/GTP結合部位を含んでいて、Pループと呼ばれている(Saraste, M., et al., Trends Biochem. Sci., 15, 430-434(1990))。ATP或はGTPとの結合を通して、この産物は細胞内のシグナル伝達を促進しているようである。

【0140】本発明ヒトSRE-ZBP関連ジンクフィンガー遺伝子は、ヒトSRE-ZBP関連ジンクフィンガー蛋白の発現及び検出に利用でき、かくして該蛋白の関与する各種の疾患の診断、病態解明、例えば、悪性腫瘍のような各種疾患の診断等を行なうことができ、また上記疾患の治療及び予防薬のスクリーニングや評価に利用できる。

【0141】

【実施例5】ヒトNMLY6遺伝子

(1)ヒトNMLY6遺伝子のクローニング及びDNAシーケンシング

実施例1-(1)と同様の方法でヒト胎児脳cDNAライブラリーから任意に選択したcDNAクローンの配列解析と公知の遺伝子とのホモロジーをデータ・ベースの検索の結果、マウスLy-6ファミリー蛋白質と高い相同性を有するヒトNMLY6遺伝子と考えられるアミノ酸配列をコードするcDNA配列を有するクローンを見つけ、該クローンをGEN-425G08と命名した。

【0142】上記で得られたクローンのcDNA配列は、ABI PRISM TM377自動DNAシーケンサーによる配列決定の結果、447塩基の推定アミノ酸翻訳領域を含んでおり、これによってコードされるアミノ酸配列は、149アミノ酸残基を有し、全長cDNAクローンの核酸配列は、901塩基からなっていた。その全配列は、配列番号：21に示す通りであり、オープン・リーディング・フレームを含む核酸配列は配列番号：20に、該酸配列でコードされるアミノ酸の推定アミノ酸配列は配列番号：19に示す通りであった。

【0143】他のLy-6ファミリー蛋白質と本ヒトNMLY6とのアミノ酸配列を比較検討し、またアミノ酸翻訳開始領域に保存されている塩基配列(Kozak, M., J. Biol. Chem., 266, 19867-19870 (1991))と該ヒトNMLY6遺伝子の5'領域の比較より決定された開始コドンは、配列番号：24の塩基配列の2番目のATGトリプレットである147-149番目に位置していた。また、ポリアデニレーション・シグナル(AATAAA)は、同塩基配列番号の879-884番目に位置していた。

【0144】(2)ノーザンブロット分析

正常ヒト組織におけるGEN-425G08-mRNAの発現を実施例1-(2)と同様にして、ランダム・オリゴヌクレオチド・プライミング法によって標識したヒトcDNAクローンをプローブとするノーザンブロット

により評価した。

【0145】ノーザンブロット分析は、製品使用法に従い、ヒトMTNブロット (Human Multiple Tissue Northern blot; クローンテック社製、パロ・アルト、カリフォルニア、米国) を用いて実施した。

【0146】即ち、上記GEN-425G08 cDNA クローンのPCR増幅産物を [ $^{32}\text{P}$ ] - dCTP (ランダムプライムDNAラベリングキット、ベーリンガーマンハイム社) により標識してプローブとした。

【0147】ブロッティングは、65℃で一晩、1M NaCl/50mMトリスHCl (pH7.5)/2×デンハルツ溶液/10%デキストランサルフェート/1%SDS溶液 (100μg/ml 変性サケ精子DNA含有) の溶液中でハイブリダイズした。2×SSC/0.1%SDSにて室温下にて2回洗浄後、次いで0.1×SSC/0.1%SDSにて65℃下に40分間で1回洗浄した。フィルターは-70℃下に18時間、X線フィルム(コダック社製)に対して露光した。

【0148】その結果、約1kbの転写体が試験した全て(16)のヒト成人組織内に発現していることが明らかとなった。

【0149】(3) FISHによるコスミド・クローンと染色体の局在  
GEN-425G08遺伝子の染色体の局在を調べるために実施例1-(3)と同様に、FISHによって染色体の局在を調べた。

【0150】その結果、ヒトNMLY6遺伝子は、第8染色体のバンドq24.3上に位置することが分かった。即ちGEN-425G08は、染色体バンド8q24.3上にマップされた。

配列:

Met	Gly	Ser	Arg	Asp	His	Leu	Phe	Lys	Val	Leu	Val	Val	Gly	Asp	Ala
1					5					10					15
Ala	Val	Gly	Lys	Thr	Ser	Leu	Val	Gln	Arg	Tyr	Ser	Gln	Asp	Ser	Phe
					20					25					30
Ser	Lys	His	Tyr	Lys	Ser	Thr	Val	Gly	Val	Asp	Phe	Ala	Leu	Lys	Val
					35					40					45
Leu	Gln	Trp	Ser	Asp	Tyr	Glu	Ile	Val	Arg	Leu	Gln	Leu	Trp	Asp	Ile
					50					55					60
Ala	Gly	Gln	Glu	Arg	Phe	Thr	Ser	Met	Thr	Arg	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Asp
					65					70					75
Ala	Ser	Ala	Cys	Val	Ile	Met	Phe	Asp	Val	Thr	Asn	Ala	Thr	Thr	Phe
					85					90					95
Ser	Asn	Ser	Gln	Arg	Trp	Lys	Gln	Asp	Leu	Asp	Ser	Lys	Leu	Thr	Leu
					100					105					110
Pro	Asn	Gly	Glu	Pro	Val	Pro	Cys	Leu	Leu	Leu	Ala	Asn	Lys	Cys	Asp
					115					120					125
Leu	Ser	Pro	Trp	Ala	Val	Ser	Arg	Asp	Gln	Ile	Asp	Arg	Phe	Ser	Lys
					130					135					140
Glu	Asn	Gly	Phe	Thr	Gly	Trp	Thr	Glu	Thr	Ser	Val	Lys	Glu	Asn	Lys

【0151】Ly-6ファミリーに属する蛋白質に対する抗体は、遺伝子治療のターゲットとなる血液幹細胞の精製 (van de Rijn, M., et al., *proc.Natl.Acad.Sci., USA.*, **86**, 4634-4638 (1989))、血液細胞の分化の研究 (van de Rijn, M., et al., *proc.Natl.Acad.Sci., USA.*, **86**, 4634-4638 (1989); Classon, B.J. and Coverdale, L., *Proc.Natl.Acad.Sci., USA.*, **91**, 5296-5300 (1994))、免疫細胞の活性化 (Malek, T.R., et al., *J.Exp.Med.*, **164**, 709-722 (1986))、活性型免疫細胞の産生抑制 (Haque, A., et al., *Immunology*, **69**, 558-563 (1990)) 等に利用されており、また、抗腫瘍効果も認められている (Lu, L., et al., *J.Immunol.*, **142**, 719-725 (1989))。本実施例により提供されるヒトNMLY6遺伝子の利用によれば、該遺伝子の各組織での発現の検出や、ヒトNMLY6蛋白の遺伝子工学的製造及びそれを用いた抗体の作成が可能となり、これにより、上記のような血液幹細胞の精製、血液細胞の分化の研究、免疫細胞の活性化、免疫細胞の活性化の抑制、腫瘍の治療等が可能となる。また、ヒトNMLY6蛋白をターゲットとした化合物のスクリーニングも可能となり、かくして得られる化合物には、抗ヒトNMLY6蛋白抗体と同様の有用性がある。

【0152】

【配列表】

【0153】配列番号: 1

配列の長さ: 203

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直線状

配列の種類: 蛋白

CCACACTTCC CGCCTCCCTA AAACGCACAC CCCGCTAGCC	ATG GGC AGC CGC GAC	55
	Met Gly Ser Arg Asp	
	1 5	
CAC CTG TTC AAA GTG CTG GTG GTG GGG GAC GCC GCA GTG GGC AAG ACG		103
His Leu Phe Lys Val Leu Val Val Gly Asp Ala Ala Val Gly Lys Thr		
10 15 20		
TCG CTG GTG CAG CGA TAT TCC CAG GAC AGC TTC AGC AAA CAC TAC AAG		151
Ser Leu Val Gln Arg Tyr Ser Gln Asp Ser Phe Ser Lys His Tyr Lys		
25 30 35		
TCC ACG GTG GGA GTG GAT TTT GCT CTG AAG GTT CTC CAG TGG TCT GAC		199
Ser Thr Val Gly Val Asp Phe Ala Leu Lys Val LeuGln Trp Ser Asp		
40 45 50		
TAC GAG ATA GTG CGG CTT CAG CTG TGG GAT ATT GCA GGG CAG GAG CGC		247
Tyr Glu Ile Val Arg Leu Gln Leu Trp Asp Ile Ala Gly Gln Glu Arg		
55 60 65		
TTC ACC TCT ATG ACA CGA TTG TAT TAT CGG GAT GCC TCT GCC TGT GTT		295
Phe Thr Ser Met Thr Arg Leu Tyr Tyr Arg Asp Ala Ser Ala Cys Val		
70 75 80 85		
ATT ATG TTT GAC GTT ACC AAT GCC ACT ACC TTC AGC AAC AGC CAG AGG		343
Ile Met Phe Asp Val Thr Asn Ala Thr Thr Phe Ser Asn Ser Gln Arg		
90 95 100		
TGG AAA CAG GAC CTA GAC AGC AAG CTC ACA CTA CCC AAT GGA GAG CCG		391

Trp Lys Gln Asp Leu Asp Ser Lys Leu Thr Leu Pro Asn Gly Glu Pro	
105 110 115	
GTG CCC TGC CTG CTC TTG GCC AAC AAG TGT GAT CTG TCC CCT TGG GCA	439
Val Pro Cys Leu Leu Leu Ala Asn Lys Cys Asp Leu Ser Pro Trp Ala	
120 125 130	
GTG AGC CGG GAC CAG ATT GAC CGG TTC AGT AAA GAG AAC GGT TTC ACA	487
Val Ser Arg Asp Gln Ile Asp Arg Phe Ser Lys Glu Asn Gly Phe Thr	
135 140 145	
GGT TGG ACA GAA ACA TCA GTC AAG GAG AAC AAA AAT ATT AAT GAG GCT	535
Gly Trp Thr Glu Thr Ser Val Lys Glu Asn Lys Asn Ile Asn Glu Ala	
150 155 160 165	
ATG AGA GTC CTC ATT GAA AAG ATG ATG AGA AAT TCC ACA GAA GAT ATC	583
Met Arg Val Leu Ile Glu Lys Met Met Arg Asn Ser Thr Glu Asp Ile	
170 175 180	
ATG TCT TTG TCC ACC CAA GGG GAC TAC ATC AAT CTA CAA ACC AAG TCC	631
Met Ser Leu Ser Thr Gln Gly Asp Tyr Ile Asn Leu Gln Thr Lys Ser	
185 190 195	
TCC AGC TGG TCC TGC TGC TAGTAGTGTT TGGCTTATTT TCCATCCCAG	679
Ser Ser Trp Ser Cys Cys	
200	
TTCTGGGAGG TCTTTAAGT CTCTCCCTT TGGTTGCCA CCTGACCATT TTATTAAGTA	739
CATTGAATT GTCTCCTGAC TACTGTCCAG TAAGGAGGCC CATTGTCACT TAGAAAAGAC	799
ACCTGGAACC CATGTGCATT TCTGCATCTC CTGGATTAGC CTTTCACATG TTGCTGACTC	859
ACATTAGTGC CAGTTAGTGC CTTGGTGTA AGATCTTCTC ATCAGCCCTC AATTTGTGAT	919
CCGGAATTTT GTGAGAAGGA TTAGAAATCA GCACCTGCGT TTAGAGATC ATAATTCTCA	979
CCTACTTCTG AGCTTATTTT TCCATTTGAT ATTCATTGAT ATCATGACTT CCAATTGAGA	1039
GGAAAATGAG ATCAAATGTC ATTTCCCAAA TTTCTTGTAG GCGTTGTTT CAGATTCTTT	1099
CTGTCTTGA ATGTAAACAT CTGATTCTGG AATGCAGAAG GAGGGGTCTG GGCATCTGTG	1159
GATTTTGGC TACTAGAAGT GTCCAGAAG TCACTGTATT TTTGAACTT CTAACGTCAT	1219
AATTAAGTTT CTCTTGTCTT GGCATCAAGA ATAGTCAAGT TTTTGGCCG GGCATGGTGG	1279
CTCATGCCTG TAATCCCAGC ACTTGGGGAG GCCAAGGCAG GCGGATCACA TGAGGCCAGG	1339
AATTCGAGAC CAACCTGGTC AGCATGGCAA AACCCCGTCT CTAATAAAG TACAAAAATT	1399
AGCCAGGCGT GATGGCAGT GTCTGTAATC CCAGTACTC TGGAGACTGA GGTGGGAGAA	1459
TCGCTTGAGA CTGGGAGGCA GAGGTTCAG TGAACGAGA TCATGCCACC GCACCTCAGC	1519
CTGGGTGACA GAGAAGGACT CCGTCTCAA AAAAAAGAA AAAAGAATAG TCATTTTAA	1579
ACTACCTATC TCATGCAATG AAAGCATTTT CTTCCACAAA GAGCTTAATC CTCATGATAG	1639
GATTGCCTAG TGTCTCCCAT TTGCAGGTTT CTGGGTGAT GTCTTAATGC ATAATACTGC	1699
AAGTGACATC AGCTGGCTGT GATGCTTGA AATAGGTCTG CTCCTCACAG CTTTGGGAAT	1759
CTGAATGGAA GAAGAAAAGA GAGAAGTTAA CAACCTCCAC TGGGGCAACT TTGTGAACAT	1819
GTAGGCATT AGTCATAGGA AACATATTAT GTGCAGGTCC TAGCCTGGG TAGGAAAGTA	1879
GATAGACAGA AAATCATTAG GTAATTTAAG TACTAAATTG GGCAGGGCTT TTAGTATCA	1939
AATCACTACT AGACCGTTA ATTTGTAA TATCTCTAG GATGGTGATT TATAACCTAC	1999
CAAAGTTAT CGATATTCTT ACTAACTCT GAGGCCTGAA GTTCTGTGAT AGACCTAAA	2059
TAAGTGCTCT AAGTCAGTGG TTCCCAAATC TGGCTGGTGG GGAATACCTG GGAAGTTGT	2119
TAAAATTTT TAAAATGTT TTAAGATTTT TGGGTCTGGA GCCAGGCGTG GTGGCTCACA	2179
CCTGTAATCC CAGCACTTTG GGAGGCTGAG GCAGGTGGAT GGCCTGAGGT CAGGAGTTCA	2239
AGATCAACCT GGCCAACATA CTGAAACCCC GTCTCTACTA AAAATAAGAA AAATTAGCTG	2299
GGCGTGTGG CGGGACCTG TAATCCCAGC TACTTGGGAG GCTGAGGCAG GAGAATCACT	2359
TGAACCTGGG AGTTAGAGGT TGCAGTGAGC TGAGATCACA CCATTGCGCT TCAGCCTGGG	2419
CAACAAGAGT GAAACTCCAT CTCC	2443

【0156】配列番号: 4

配列の長さ: 442

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直線状

配列の種類: 蛋白

配列:

```

Met Leu Pro Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala Gln
 1           5           10          15
Glu Arg Arg Phe Gln Leu Glu Gly Pro Glu Ser Leu Thr Val Gln Glu
          20          25          30
Gly Leu Cys Val Leu Val Pro Cys Arg Leu Pro Thr Thr Leu Pro Ala
          35          40          45
Ser Tyr Tyr Gly Tyr Gly Tyr Trp Phe Leu Glu Gly Ala Asp Val Pro
          50          55          60
Val Ala Thr Asn Asp Pro Asp Glu Glu Val Gln Glu Glu Thr Arg Gly
          65          70          75          80
Arg Phe His Leu Leu Trp Asp Pro Arg Arg Lys Asn Cys Ser Leu Ser
          85          90          95
Ile Arg Asp Ala Arg Arg Arg Asp Asn Ala Ala Tyr Phe Phe Arg Leu
          100         105         110
Lys Ser Lys Trp Met Lys Tyr Gly Tyr Thr Ser Ser Lys Leu Ser Val
          115         120         125
Arg Val Met Ala Leu Thr His Arg Pro Asn Ile Ser Ile Pro Gly Thr
          130         135         140
Leu Glu Ser Gly His Pro Ser Asn Leu Thr Cys Ser Val Pro Trp Val
          145         150         155         160
Cys Glu Gln Gly Thr Pro Pro Ile Phe Ser Trp Met Ser Ala Ala Pro
          165         170         175
Thr Ser Leu Gly Pro Arg Thr Thr Gln Ser Ser Val Leu Thr Ile Thr
          180         185         190
Pro Arg Pro Gln Asp His Ser Thr Asn Leu Thr Cys Gln Val Thr Phe
          195         200         205
Pro Gly Ala Gly Val Thr Met Glu Arg Thr Ile Gln Leu Asn Val Ser
          210         215         220
Tyr Ala Pro Gln Lys Val Ala Ile Ser Ile Phe Gln Gly Asn Ser Ala
          225         230         235         240
Ala Phe Lys Ile Leu Gln Asn Thr Ser Ser Leu Pro Val Leu Glu Gly
          245         250         255
Gln Ala Leu Arg Leu Leu Cys Asp Ala Asp Gly Asn Pro Pro Ala His
          260         265         270
Leu Ser Trp Phe Gln Gly Phe Pro Ala Leu Asn Ala Thr Pro Ile Ser
          275         280         285
Asn Thr Gly Val Leu Glu Leu Pro Gln Val Gly Ser Ala Glu Glu Gly
          290         295         300
Asp Phe Thr Cys Arg Ala Gln His Pro Leu Gly Ser Leu Gln Ile Ser
          305         310         315         320
Leu Ser Leu Phe Val His Trp Lys Pro Glu Gly Arg Ala Gly Gly Val
          325         330         335
Leu Gly Ala Val Trp Gly Ala Ser Ile Thr Thr Leu Val Phe Leu Cys
          340         345         350
Val Cys Phe Ile Phe Arg Val Lys Thr Arg Arg Lys Lys Ala Ala Gln
          355         360         365

```

Pro Val Gln Asn Thr Asp Asp Val Asn Pro Val Met Val Ser Gly Ser  
 370 375 380  
 Arg Gly His Gln His Gln Phe Gln Thr Gly Ile Val Ser Asp His Pro  
 385 390 395 400  
 Ala Glu Ala Gly Pro Ile Ser Glu Asp Glu Gln Glu Leu His Tyr Ala  
 405 410 415  
 Val Leu His Phe His Lys Val Gln Pro Gln Glu Pro Lys Val Thr Asp  
 420 425 430  
 Thr Glu Tyr Ser Glu Ile Lys Ile His Lys  
 435 440

【0157】配列番号：5

鎖の数：一本鎖

配列の長さ：1326

トポロジー：直線状

配列の型：核酸

配列の種類：DNA (cDNA)

配列：

ATGCTACCGC TGCTGCTGCC CCTGCTGTGG GCA  
 GGGGCCC TGGCTCAGGA GCGGAGATTC 60  
 CAGCTGGAGG GGCCAGAGTC ACTGACGGTG CAG  
 GAGGGTC TGTGCGTCCT CGTACCCTGC 120  
 AGATTGCCCA CTACCCTTCC AGCCTCGTAC TAT  
 GGTTATG GCTACTGGTT CCTGGAAGGG 180  
 GCTGATGTTC CAGTGGCCAC AAACGACCCA GAC  
 GAAGAAG TGCAGGAGGA GACCCGGGGC 240  
 CGATTCCACC TCCTCTGGGA TCCCAGAAGG AAG  
 AACTGCT CCCTGAGCAT CAGAGATGCC 300  
 CGGAGGAGGG ACAATGCTGC ATACTTCTTT CGG  
 TTGAAGT CCAAATGGAT GAAATACGGT 360  
 TATACATCTT CCAAGCTCTC TGTGCGTGTG ATG  
 GCCCTGA CCCACAGGCC CAACATCTCC 420  
 ATCCCAGGGA CCCTGGAGTC TGGCCATCCC AGC  
 AATCTGA CCTGCTCTGT GCCCTGGGTC 480  
 TGTGAGCAGG GGACGCCCCC CATCTTCTCC TGG  
 ATGTCAG CTGCCCCCAC CTCCCTGGGC 540  
 CCCAGGACCA CCCAGTCCTC GGTGCTCACA ATC  
 ACCCCAC GGCCCCAGGA CCACAGCACC 600  
 AACCTCACCT GTCAGGTGAC GTTCCCTGGA GCC  
 GGTGTGA CCATGGAGAG AACCATCCAG 660  
 CTCAATGTCT CCTATGCTCC ACAGAAAGTG GCC  
 ATCAGCA TCTTCCAAGG AAACAGCGCA 720  
 GCCTTCAAAA TCCTGCAAAA CACCTCGTCC CTC  
 CCTGTCC TGGAGGGCCA GGCTCTGCGG 780  
 CTGCTCTGTG ATGCTGACGG CAACCCCCCT GCA  
 CACCTGA GCTGGTTCCA GGGCTTCCCC 840  
 GCCCTGAACG CCACCCCCAT CTCCAATACC GGG  
 GTCCTGG AGCTGCCTCA AGTAGGGTCT 900  
 GCAGAAGAAG GAGATTTTAC CTGCCGTGCT CAG  
 CATCCTC TGGGCTCCCT GCAAATCTCT 960  
 CTGAGTCTCT TTGTGCATTG GAAACCAGAA GGC  
 AGGGCTG GTGGTGTCTT GGGAGCAGTC 1020  
 TGGGGAGCTA GCATCACAAC CCTGGTTTTC CTC  
 TGTGTTT GCTTCATCTT CAGAGTGAAG 1080

ACTAGAAGGA AGAAAGCAGC CCAGCCAGTG CAA  
 AACACGG ATGATGTGAA CCCCCTCATG 1140  
 GTCTCAGGCT CCAGGGGTCA TCAGCACCAG TTC  
 CAGACAG GCATAGTTTC AGACCACCCT 1200  
 GCTGAGGCTG GCCCCATCTC AGAAGATGAG CAG  
 GAGCTCC ACTACGCTGT CCTACACTTC 1260  
 CACAAGGTGC AACCTCAGGA ACCAAAGGTC ACC  
 GACACTG AGTACTCAGA AATCAAGATA 1320  
 CACAAG

1326

【0158】配列番号: 6

配列の長さ: 2809

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: DNA (cDNA)

配列の特徴:

特徴を表わす記号: CDS

存在位置: 237..1562

特徴を決定した方法: E

配列:

GCGGGACACA GTCTCTTCTC CTCTGCTCTT CTTGGGCAG AGGGTCTCAA AGTTTCGTC 60  
 TGCTCTGTGC AGAGGGAGTG GAGCTCCGAG GGCTTGTTGC TCGCAGTTC CTCTTCTGTG 120  
 AACAGCGAG ATCAGCGGCT CCTCCCCAGC CACCCGTTCC TCCCCGAGT CCTTCCCTC 180  
 CACTCCCTTC CCCTTCTCTG CTCATGCAGG GAGCCCAGAA AGCCTCCGCC TCAGAG 236  
 ATG CTA COG CTG CTG CTG CCC CTG CTG TGG GCA GGG GCC CTG GCT CAG 284  
 Met Leu Pro Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala Gln  
 1 5 10 15  
 GAG CGG AGA TTC CAG CTG GAG GGG CCA GAG TCA CTG ACG GTG CAG GAG 332  
 Glu Arg Arg Phe Gln Leu Glu Gly Pro Glu Ser Leu Thr Val Gln Glu  
 20 25 30  
 GGT CTG TGC GTC CTC GTA CCC TGC AGA TTG CCC ACT ACC CTT CCA GCC 380  
 Gly Leu Cys Val Leu Val Pro Cys Arg Leu Pro Thr Thr Leu Pro Ala  
 35 40 45  
 TCG TAC TAT GGT TAT GGC TAC TGG TTC CTG GAA GGG GCT GAT GTT CCA 428  
 Ser Tyr Tyr Gly Tyr Gly Tyr Trp Phe Leu Glu Gly Ala Asp Val Pro  
 50 55 60  
 GTG GCC ACA AAC GAC CCA GAC GAA GAA GTG CAG GAG GAG ACC CGG GGC 476  
 Val Ala Thr Asn Asp Pro Asp Glu Glu Val Gln Glu Glu Thr Arg Gly  
 65 70 75 80  
 CGA TTC CAC CTC CTC TGG GAT CCC AGA AGG AAG AAC TGC TCC CTG AGC 524  
 Arg Phe His Leu Leu Trp Asp Pro Arg Arg Lys Asn Cys Ser Leu Ser  
 85 90 95  
 ATC AGA GAT GCC CGG AGG AGG GAC AAT GCT GCA TAC TTC TTT CGG TTG 572  
 Ile Arg Asp Ala Arg Arg Arg Asp Asn Ala Ala Tyr Phe Phe Arg Leu  
 100 105 110  
 AAG TCC AAA TGG ATG AAA TAC GGT TAT ACA TCT TCC AAG CTC TCT GTG 620  
 Lys Ser Lys Trp Met Lys Tyr Gly Tyr Thr Ser Ser Lys Leu Ser Val  
 115 120 125  
 CGT GTG ATG GCC CTG ACC CAC AGG CCC AAC ATC TCC ATC CCA GGG ACC 668  
 Arg Val Met Ala Leu Thr His Arg Pro Asn Ile Ser Ile Pro Gly Thr  
 130 135 140  
 CTG GAG TCT GGC CAT CCC AGC AAT CTG ACC TGC TCT GTG CCC TGG GTC 716  
 Leu Glu Ser Gly His Pro Ser Asn Leu Thr Cys Ser Val Pro Trp Val  
 145 150 155 160



TGT GAG CAG GGG ACG CCC CCC ATC TTC TCC TGG ATG TCA GCT GCC CCC	764
Cys Glu Gln Gly Thr Pro Pro Ile Phe Ser Trp Met Ser Ala Ala Pro	
165 170 175	
ACC TCC CTG GGC CCC AGG ACC ACC CAG TCC TCG GTG CTC ACA ATC ACC	812
Thr Ser Leu Gly Pro Arg Thr Thr Gln Ser Ser Val Leu Thr Ile Thr	
180 185 190	
CCA CGG CCC CAG GAC CAC AGC ACC AAC CTC ACC TGT CAG GTG ACG TTC	860
Pro Arg Pro Gln Asp His Ser Thr Asn Leu Thr Cys Gln Val Thr Phe	
195 200 205	
CCT GGA GCC GGT GTG ACC ATG GAG AGA ACC ATC CAG CTC AAT GTC TCC	908
Pro Gly Ala Gly Val Thr Met Glu Arg Thr Ile Gln Leu Asn Val Ser	
210 215 220	
TAT GCT CCA CAG AAA GTG GCC ATC AGC ATC TTC CAA GGA AAC AGC GCA	956
Tyr Ala Pro Gln Lys Val Ala Ile Ser Ile Phe Gln Gly Asn Ser Ala	
225 230 235 240	
GCC TTC AAA ATC CTG CAA AAC ACC TCG TCC CTC CCT GTC CTG GAG GGC	1004
Ala Phe Lys Ile Leu Gln Asn Thr Ser Ser Leu Pro Val Leu Glu Gly	
245 250 255	
CAG GCT CTG CGG CTG CTC TGT GAT GCT GAC GGC AAC CCC CCT GCA CAC	1052
Gln Ala Leu Arg Leu Leu Cys Asp Ala Asp Gly Asn Pro Pro Ala His	
260 265 270	
CTG AGC TGG TTC CAG GGC TTC CCC GCC CTG AAC GCC ACC CCC ATC TCC	1100
Leu Ser Trp Phe Gln Gly Phe Pro Ala Leu Asn Ala Thr Pro Ile Ser	
275 280 285	
AAT ACC GGG GTC CTG GAG CTG CCT CAA GTA GGG TCT GCA GAA GAA GGA	1148
Asn Thr Gly Val Leu Glu Leu Pro Gln Val Gly Ser Ala Glu Glu Gly	
290 295 300	
GAT TTC ACC TGC CGT GCT CAG CAT CCT CTG GGC TCC CTG CAA ATC TCT	1196
Asp Phe Thr Cys Arg Ala Gln His Pro Leu Gly Ser Leu Gln Ile Ser	
305 310 315 320	
CTG AGT CTC TTT GTG CAT TGG AAA CCA GAA GGC AGG GCT GGT GGT GTC	1244
Leu Ser Leu Phe Val His Trp Lys Pro Glu Gly Arg Ala Gly Gly Val	
325 330 335	
CTG GGA GCA GTC TGG GGA GCT AGC ATC ACA ACC CTG GTT TTC CTC TGT	1292
Leu Gly Ala Val Trp Gly Ala Ser Ile Thr Thr Leu Val Phe Leu Cys	
340 345 350	
GTT TGC TTC ATC TTC AGA GTG AAG ACT AGA AGG AAG AAA GCA GCC CAG	1340
Val Cys Phe Ile Phe Arg Val Lys Thr Arg Arg Lys Lys Ala Ala Gln	
355 360 365	
CCA GTG CAA AAC ACG GAT GAT GTG AAC CCC GTC ATG GTC TCA GGC TCC	1388
Pro Val Gln Asn Thr Asp Asp Val Asn Pro Val Met Val Ser Gly Ser	
370 375 380	
AGG GGT CAT CAG CAC CAG TTC CAG ACA GGC ATA GTT TCA GAC CAC CCT	1436
Arg Gly His Gln His Gln Phe Gln Thr Gly Ile Val Ser Asp His Pro	
385 390 395 400	
GCT GAG GCT GGC CCC ATC TCA GAA GAT GAG CAG GAG CTC CAC TAC GCT	1484
Ala Glu Ala Gly Pro Ile Ser Glu Asp Glu Gln Glu Leu His Tyr Ala	
405 410 415	
GTC CTA CAC TTC CAC AAG GTG CAA CCT CAG GAA CCA AAG GTC ACC GAC	1532
Val Leu His Phe His Lys Val Gln Pro Gln Glu Pro Lys Val Thr Asp	

420	425	430	
ACT GAG TAC TCA GAA ATC AAG ATA CAC AAG TGAGGAATTG TCCAAAGCCA			1582
Thr Glu Tyr Ser Glu Ile Lys Ile His Lys			
435	440		
TAACCTTGAT TGGAGAGAAC ATGGTACCTC TCAGTGTATT GGTACTAGG GCTGCCACAG			1642
CAATGTACCA CAAACGAGT GACATAAACA CAGAACTTTA TTTTCGTATA GTTTCAGATG			1702
TTAGAGGTCT GAGAACAAGG TGTTATCAGG GTTGGTCCCT TCTAAGGCCT CTCTGTTGG			1762
CTTGTAGATG GCTGTCTCCT CCTTGTGTCT TCACATGGTC TTCTCTCTGA GTGTGTTGT			1822
GTCCTAATCT TCTCTCTTA TAAAGACACT AGTCATATTG GATTAGGGCC TCCCATGAC			1882
CTAATTTAAA TAAATTAAC TTTTAAAGAC CCTCAAATA CAGTAACCTT CTGGATATTA			1942
GATTTAGGAC TTCCAACATA TAATTTTAGA AGGGAACAAT TTAGCCATA AACTGTGTC			2002
CAATTCTTTT AAAATTAATG TTTTGTGTGT AAATGGACTA TATAAATACC TTCGTATATA			2062
TGGCAGACCG CAGACTTCTG TCCAAGAGAA CTGAGTTCAA CTCCATCTAT GCCAGCCTGG			2122
GCAACAGAGC GAGACTCCA CTGAGAAAA GCAAAACAAA ACAACAAAC AAGCAAAAA			2182
CCACAATTAG ACTGACAGCT GACTTTTTTA GGAGCAATAT TGGAAGGCTA AATGCAATAG			2242
AAAGATGTCT TTGATGCCTT AAGAGAAATA AATGTTGTTT TAGAAAGCCT ACTCAATGAA			2302
AACACATTTT AAGACTGAAA GTGAAATATA GATATTTTAA GGAAACCAA AATATGTGAG			2362
TGTTAATAAA GAAAAGATT CTCAAATAAA TTCTAAACA TATAATTCAG GTATTAGGAA			2422
AGTGATCCCA GATTAGATT TTGAGATCCA AAAAAATGC AAAACCTAGG AAAGTAGCAA			2482
ATATGTGAGC AAAATGAAAC AAATACTTGT TGTAAAAATG ATGTTTGTA GAGGGGTCAA			2542
ACATCAAATG TAATATTGAA ATACCAATAT TATATAGCCC AGAACTATA ATAACATAAA			2602
GTTCAGAAGA GTGTAATAG AATTATATT ACCATAAAGT CCTTTATATT TTTCCAGAGA			2662
AAATTAAATG TTATGATGAA TGTTACATT GGATAATTA TTATTGTAAT CTCGAGGAAA			2722
TTTACTTAAA GAATCGAAGC CAAGTTTACC ACCTGTGAAC TAGAGGAAGT ATAAAAGGTG			2782
ATAGAAACAT TATTCAGTCA AACCAGA			2809

【0159】配列番号：7

トポロジー：直線状

配列の長さ：342

配列の種類：蛋白

配列の型：アミノ酸

配列：

Met	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Leu	Trp	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala	Gln
1			5						10				15		
Glu	Arg	Arg	Phe	Gln	Leu	Glu	Gly	Pro	Glu	Ser	Leu	Thr	Val	Gln	Glu
			20						25				30		
Gly	Leu	Cys	Val	Leu	Val	Pro	Cys	Arg	Leu	Pro	Thr	Thr	Leu	Pro	Ala
			35						40				45		
Ser	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Gly	Tyr	Trp	Phe	Leu	Glu	Gly	Ala	Asp	Val	Pro
			50				55					60			
Val	Ala	Thr	Asn	Asp	Pro	Asp	Glu	Glu	Val	Gln	Glu	Glu	Thr	Arg	Gly
			65				70					75			80
Arg	Phe	His	Leu	Leu	Trp	Asp	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Cys	Ser	Leu	Ser
			85						90					95	
Ile	Arg	Asp	Ala	Arg	Arg	Arg	Asp	Asn	Ala	Ala	Tyr	Phe	Phe	Arg	Leu
			100						105					110	
Lys	Ser	Lys	Trp	Met	Lys	Tyr	Gly	Tyr	Thr	Ser	Ser	Lys	Leu	Ser	Val
			115						120					125	
Arg	Val	Met	Ala	Leu	Thr	His	Arg	Pro	Asn	Ile	Ser	Ile	Pro	Gly	Thr
			130				135						140		
Leu	Glu	Ser	Gly	His	Pro	Ser	Asn	Leu	Thr	Cys	Ser	Val	Pro	Trp	Val
			145				150					155			160
Cys	Glu	Gln	Gly	Thr	Pro	Pro	Ile	Phe	Ser	Trp	Met	Ser	Ala	Ala	Pro

165 170 175  
 Thr Ser Leu Gly Pro Arg Thr Thr Gln Ser Ser Val Leu Thr Ile Thr  
 180 185 190  
 Pro Arg Pro Gln Asp His Ser Thr Asn Leu Thr Cys Gln Val Thr Phe  
 195 200 205  
 Pro Gly Ala Gly Val Thr Met Glu Arg Thr Ile Gln Leu Asn Val Ser  
 210 215 220  
 Tyr Ala Pro Gln Lys Val Ala Ile Ser Ile Phe Gln Gly Asn Ser Ala  
 225 230 235 240  
 Ala Phe Lys Ile Leu Gln Asn Thr Ser Ser Leu Pro Val Leu Glu Gly  
 245 250 255  
 Gln Ala Leu Arg Leu Leu Cys Asp Ala Asp Gly Asn Pro Pro Ala His  
 260 265 270  
 Leu Ser Trp Phe Gln Gly Phe Pro Ala Leu Asn Ala Thr Pro Ile Ser  
 275 280 285  
 Asn Thr Gly Val Leu Glu Leu Pro Gln Val Gly Ser Ala Glu Glu Gly  
 290 295 300  
 Asp Phe Thr Cys Arg Ala Gln His Pro Leu Gly Ser Leu Gln Ile Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Leu Phe Val His Trp Ser Ser Ala Pro Val Pro Asp Arg His  
 325 330 335  
 Ser Phe Arg Pro Pro Cys  
 340

【0160】配列番号: 8

配列の長さ: 1026

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: DNA (cDNA)

配列:

ATGCTACCGC TGCTGCTGCC CCTGCTGTGG GCAGGGGCCC TGGCTCAGGA GCGGAGATTC 60  
 CAGCTGGAGG GGCAGAGTC ACTGACGGTG CAGGAGGGTC TGTGCGTCCT CGTACCCCTGC 120  
 AGATTGCCCA CTACCCCTCC AGCCTCGTAC TATGGTTATG GCTACTGGTT CCTGGAAGGG 180  
 GCTGATGTTC CAGTGGCCAC AAACGACCCA GACGAAGAAG TGCAGGAGGA GACCCGGGGC 240  
 CGATTCCACC TCCTCTGGGA TCCCAGAAGG AAGAACTGCT CCCTGAGCAT CAGAGATGCC 300  
 CGGAGGAGGG ACAATGCTGC ATACTTCTTT CGGTTGAAGT CCAATGAT GAAATACGCT 360  
 TATACATCTT CCAAGCTCTC TGTGCGTGTG ATGGCCCTGA CCCACAGGCC CAACATCTCC 420  
 ATCCCAGGGA CCCTGGAGTC TGGCCATCCC AGCAATCTGA CCTGCTCTGT GCCCTGGGTC 480  
 TGTGAGCAGG GGAAGCCCCC CATCTTCTCC TGGATGTCAG CTGCCCCCAC CTCCTGGGC 540  
 CCCAGGACCA CCCAGTCCTC GGTGCTCACA ATCACCACAC GGCCCCAGGA CCACAGCACC 600  
 AACCTCACCT GTCAGGTGAC GTTCCCTGGA GCCGGTGTGA CCATGGAGAG AACCATCCAG 660  
 CTCAATGTCT CCTATGCTCC ACAGAAAGTG GCCATCAGCA TCTTCCAAGG AACAGGCA 720  
 GCCTTCAAAA TCCTGCAAAA CACCTCGTCC CTCCTGTCC TGGAGGGCCA GGCTCTGCGG 780  
 CTGCTCTGTG ATGCTGACGG CAACCCCTCT GCACACCTGA GCTGGTTCCA GGGCTTCCCC 840  
 GCCCTGAACG CCACCCCAT CTCCAATACC GGGGTCTTGG AGCTGCCTCA AGTAGGGTCT 900  
 GCAGAAGAAG GAGATTTTAC CTGCGTGCT CAGCATCCTC TGGGCTCCCT GCAATCTCT 960  
 CTGAGTCTCT TTGTGCATTG GTCATCAGCA CCAGTTCAG ACAGGCATAG TTTAGACCA 1020  
 CCCTGC 1026

【0161】配列番号: 9

配列の長さ: 1741

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: DNA (cDNA)

配列の特徴:

特徴を表わす記号: CDS

存在位置: 237...1262

特徴を決定した方法: E

配列：

CGGGACACA GTCTCTCTC CTCTGCTCTT CTTTGGGCAG AGGGTCTCAA AGTTTCOGTC	60
TGCTCTGTGC AGAGGGAGTG GAGCTCCGAG GGCTTGTCGC TTOGCAGTTC CTCTCTGTG	120
AACAGCCGAG ATCAGCGCT CCTCCCCAGC CACCCGTTCC TCCCCGAGT CCTCCCTC	180
CACTCCCTTC CCCTTCTCTG CTCATGCAGG GAGCCAGAA AGCCTCCGCC TCAGAG	236
ATG CTA CCG CTG CTG CTG CCC CTG CTG TGG GCA GGG GCC CTG GCT CAG	284
Met Leu Pro Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala Gln	
1 5 10 15	
GAG CGG AGA TTC CAG CTG GAG GGG CCA GAG TCA CTG ACG GTG CAG GAG	332
Glu Arg Arg Phe Gln Leu Glu Gly Pro Glu Ser Leu Thr Val Gln Glu	
20 25 30	
GGT CTG TGC GTC CTC GTA CCC TGC AGA TTG CCC ACT ACC CTT CCA GCC	380
Gly Leu Cys Val Leu Val Pro Cys Arg Leu Pro Thr Thr Leu Pro Ala	
35 40 45	
TCG TAC TAT GGT TAT GGC TAC TGG TTC CTG GAA GGG GCT GAT GTT CCA	428
Ser Tyr Tyr Gly Tyr Gly Trp Phe Leu Glu Gly Ala Asp Val Pro	
50 55 60	
GTG GCC ACA AAC GAC CCA GAC GAA GAA GTG CAG GAG GAG ACC CGG GGC	476
Val Ala Thr Asn Asp Pro Asp Glu Glu Val Gln Glu Glu Thr Arg Gly	
65 70 75 80	
CGA TTC CAC CTC CTC TGG GAT CCC AGA AGG AAG AAC TGC TCC CTG AGC	524
Arg Phe His Leu Leu Trp Asp Pro Arg Arg Lys Asn Cys Ser Leu Ser	
85 90 95	
ATC AGA GAT GCC CGG AGG AGG GAC AAT GCT GCA TAC TTC TTT CGG TTG	572
Ile Arg Asp Ala Arg Arg Arg Asp Asn Ala Ala Tyr Phe Phe Arg Leu	
100 105 110	
AAG TCC AAA TGG ATG AAA TAC GGT TAT ACA TCT TCC AAG CTC TCT GTG	620
Lys Ser Lys Trp Met Lys Tyr Gly Tyr Thr Ser Ser Lys Leu Ser Val	
115 120 125	
CGT GTG ATG GCC CTG ACC CAC AGG CCC AAC ATC TCC ATC CCA GGG ACC	668
Arg Val Met Ala Leu Thr His Arg Pro Asn Ile Ser Ile Pro Gly Thr	
130 135 140	
CTG GAG TCT GGC CAT CCC AGC AAT CTG ACC TGC TCT GTG CCC TGG GTC	716
Leu Glu Ser Gly His Pro Ser Asn Leu Thr Cys Ser Val Pro Trp Val	
145 150 155 160	
TGT GAG CAG GGG ACG CCC CCC ATC TTC TCC TGG ATG TCA GCT GCC CCC	764
Cys Glu Gln Gly Thr Pro Pro Ile Phe Ser Trp Met Ser Ala Ala Pro	
165 170 175	
ACC TCC CTG GGC CCC AGG ACC ACC CAG TCC TCG GTG CTC ACA ATC ACC	812
Thr Ser Leu Gly Pro Arg Thr Thr Gln Ser Ser Val Leu Thr Ile Thr	
180 185 190	
CCA CGG CCC CAG GAC CAC AGC ACC AAC CTC ACC TGT CAG GTG ACG TTC	860
Pro Arg Pro Gln Asp His Ser Thr Asn Leu Thr Cys Gln Val Thr Phe	
195 200 205	
CCT GGA GCC GGT GTG ACC ATG GAG AGA ACC ATC CAG CTC AAT GTC TCC	908
Pro Gly Ala Gly Val Thr Met Glu Arg Thr Ile Gln Leu Asn Val Ser	
210 215 220	
TAT GCT CCA CAG AAA GTG GCC ATC AGC ATC TTC CAA GGA AAC AGC GCA	956
Tyr Ala Pro Gln Lys Val Ala Ile Ser Ile Phe Gln Gly Asn Ser Ala	
225 230 235 240	

```

GCC TTC AAA ATC CTG CAA AAC ACC TCG TCC CTC CCT GTC CTG GAG GGC      1004
Ala Phe Lys Ile Leu Gln Asn Thr Ser Ser Leu Pro Val Leu Glu Gly
                245                250                255
CAG GCT CTG CGG CTG CTC TGT GAT GCT GAC GGC AAC CCC CCT GCA CAC      1052
Gln Ala Leu Arg Leu Leu Cys Asp Ala Asp Gly Asn Pro Pro Ala His
                260                265                270
CTG AGC TGG TTC CAG GGC TTC CCC GCC CTG AAC GCC ACC CCC ATC TCC      1100
Leu Ser Trp Phe Gln Gly Phe Pro Ala Leu Asn Ala Thr Pro Ile Ser
                275                280                285
AAT ACC GGG GTC CTG GAG CTG CCT CAA GTA GGG TCT GCA GAA GAA GGA      1148
Asn Thr Gly Val Leu Glu Leu Pro Gln Val Gly Ser Ala Glu Glu Gly
                290                295                300
GAT TTC ACC TGC CGT GCT CAG CAT CCT CTG GGC TCC CTG CAA ATC TCT      1196
Asp Phe Thr Cys Arg Ala Gln His Pro Leu Gly Ser Leu Gln Ile Ser
305                310                315                320
CTG AGT CTC TTT GTG CAT TGG TCA TCA GCA CCA GTT CCA GAC AGG CAT      1244
Leu Ser Leu Phe Val His Trp Ser Ser Ala Pro Val Pro Asp Arg His
                325                330                335
AGT TTC AGA CCA CCC TGC TGAGGCTGGC CCCATCTCAG AAGATGAGCA      1292
Ser Phe Arg Pro Pro Cys
                340
GGAGCTCCAC TACGCTGTCC TACACTTCCA CAAGGTGCAA CCTCAGGAAC CAAAGGTCAC      1352
CGACACTGAG TACTCAGAAA TCAAGATACA CAAGTGAGGA ATTGTCCAAA GCCATAACCT      1412
TGATTGGAGA GAACATGGTA CCTCTCAGTG TATTGGTTAC TAGGGCTGCC ACAGCAATGT      1472
ACCACAAACC GAGTGACATA AACACAGAAC TTTATTTTGG TATAGTTTCA GATGTTAGAG      1532
GTCTGAGAAC AAGGTGTTAT CAGGGTTGGT CCCTTCTAAG GCCTCTCTTG TTGGCTTGTA      1592
GATGGCTGTC TCCTCCTTGT GTCTTCACAT GGTCTTTCCT CTGAGTGTGT TTGTGTCTTA      1652
ATCTTCTCTT CTATAAAGA CACTAGTCAT ATTGGATTAG GGCCTCCCA TGACCTAATT      1712
TAAATAAATT AACTATTTAA AGACCCTCC      1741

```

【0162】配列番号: 10

トポロジー: 直線状

配列の長さ: 132

配列の種類: 蛋白

配列の型: アミノ酸

配列:

```

Met Val Glu Ala Phe Cys Ala Thr Trp Lys Leu Thr Asn Ser Gln Asn
  1                5                10                15
Phe Asp Glu Tyr Met Lys Ala Leu Gly Val Gly Phe Ala Thr Arg Gln
                20                25                30
Val Gly Asn Val Thr Lys Pro Thr Val Ile Ile Ser Gln Glu Gly Asp
                35                40                45
Lys Val Val Ile Arg Thr Leu Ser Thr Phe Lys Asn Thr Glu Ile Ser
                50                55                60
Phe Gln Leu Gly Glu Glu Phe Asp Glu Thr Thr Ala Asp Asp Arg Asn
                65                70                75                80
Cys Lys Ser Val Val Ser Leu Asp Gly Asp Lys Leu Val His Ile Gln
                85                90                95
Lys Trp Asp Gly Lys Glu Thr Asn Phe Val Arg Glu Ile Lys Asp Gly
                100                105                110
Lys Met Val Met Thr Leu Thr Phe Gly Asp Val Val Ala Val Arg His
                115                120                125
Tyr Glu Lys Ala

```

130

【0163】配列番号: 11

配列の長さ: 396

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: DNA (cDNA)

配列:

ATGGTGGAGG CTTTCTGTGC TACCTGGAAG CTGACCAACA GTCAGAACTT TGATGAGTAC 60  
 ATGAAGGCTC TAGGCGTGGG CTTTGCCACT AGGCAGGTGG GAAATGTGAC CAAACCAACG 120  
 GTAATTATCA GTCAAGAAGG AGACAAAGTG GTCATCAGGA CTCTCAGCAC ATTCAAGAAC 180  
 ACGGAGATTA GTTTCAGCT GGGAGAAGAG TTTGATGAAA CCACTGCAGA TGATAGAAAC 240  
 TGTAAGTCTG TTGTTAGCCT GGATGGAGAC AAACCTGTTC ACATACAGAA ATGGGATGGC 300  
 AAAGAAACAA ATTTTGTAAAG AGAAATTAAG GATGGCAAAA TGGTTATGAC CCTACTTTT 360  
 GGTGATGTGG TTGCTGTTGG CCACTATGAG AAGGCA 396

【0164】配列番号: 12

配列の長さ: 754

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: DNA (cDNA)

配列の特徴:

特徴を表わす記号: CDS

存在位置: 52...448

特徴を決定した方法: E

配列:

ATTAGACCAG AAGATCCCG CTCCTGTCTC TAAAGAGGGG AAAGGGCAAG G ATG GTG 57  
 Met Val  
 1  
 GAG GCT TTC TGT GCT ACC TGG AAG CTG ACC AAC AGT CAG AAC TTT GAT 105  
 Glu Ala Phe Cys Ala Thr Trp Lys Leu Thr Asn Ser Gln Asn Phe Asp  
 5 10 15  
 GAG TAC ATG AAG GCT CTA GGC GTG GGC TTT GCC ACT AGG CAG GTG GGA 153  
 Glu Tyr Met Lys Ala Leu Gly Val Gly Phe Ala Thr Arg Gln Val Gly  
 20 25 30  
 AAT GTG ACC AAA CCA ACG GTA ATT ATC AGT CAA GAA GGA GAC AAA GTG 201  
 Asn Val Thr Lys Pro Thr Val Ile Ile Ser Gln Glu Gly Asp Lys Val  
 35 40 45 50  
 GTC ATC AGG ACT CTC AGC ACA TTC AAG AAC ACG GAG ATT AGT TTC CAG 249  
 Val Ile Arg Thr Leu Ser Thr Phe Lys Asn Thr Glu Ile Ser Phe Gln  
 55 60 65  
 CTG GGA GAA GAG TTT GAT GAA ACC ACT GCA GAT GAT AGA AAC TGT AAG 297  
 Leu Gly Glu Glu Phe Asp Glu Thr Thr Ala Asp Asp Arg Asn Cys Lys  
 70 75 80  
 TCT GTT GTT AGC CTG GAT GGA GAC AAA CTT GTT CAC ATA CAG AAA TGG 345  
 Ser Val Val Ser Leu Asp Gly Asp Lys Leu Val His Ile Gln Lys Trp  
 85 90 95  
 GAT GGC AAA GAA ACA AAT TTT GTA AGA GAA ATT AAG GAT GGC AAA ATG 393  
 Asp Gly Lys Glu Thr Asn Phe Val Arg Glu Ile Lys Asp Gly Lys Met  
 100 105 110  
 GTT ATG ACC CTT ACT TTT GGT GAT GTG GTT GCT GTT CGC CAC TAT GAG 441  
 Val Met Thr Leu Thr Phe Gly Asp Val Val Ala Val Arg His Tyr Glu  
 115 120 125 130  
 AAG GCA T AAAAATGTTC CTGGTCGGGG CTGGAAGAG CTCTTCAGTT TTTCTGTTTC 498  
 Lys Ala  
 CTCAAGTCTC AGTGCTATCC TATTACAACA TGGCTGATCA TTAATTAGAA GGTTATCCTT 558  
 GGTGTGGAGG TGGAAAATGG TGATTAAAA ACTTGTTACT CCAAGCAACT TGCCCAATTT 618

TAATCTGAAA ATTTATCATG TTTTATAATT TGAATTAAG TTTTGTCCCC CCCCCCTTT 678  
 TTTTATAAAA CAAGTGAATA CATTITATAA TTTCTTTTGG AATGTAAATC AAATTTGAAT 738  
 AAAAATCTTA CACGTG 754

【0165】配列番号: 13

トポロジー: 直線状

配列の長さ: 561

配列の種類: 蛋白

配列の型: アミノ酸

配列:

Met Asn Ser Ser Leu Thr Ala Gln Arg Arg Gly Ser Asp Ala Glu Leu  
 1 5 10 15  
 Gly Pro Trp Val Met Ala Ala Arg Ser Lys Asp Ala Ala Pro Ser Gln  
 20 25 30  
 Arg Asp Gly Leu Leu Pro Val Lys Val Glu Glu Asp Ser Pro Gly Ser  
 35 40 45  
 Trp Glu Pro Asn Tyr Pro Ala Ala Ser Pro Asp Pro Glu Thr Ser Arg  
 50 55 60  
 Leu His Phe Arg Gln Leu Arg Tyr Gln Glu Val Ala Gly Pro Glu Glu  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Ser Arg Leu Arg Glu Leu Cys Arg Arg Trp Leu Arg Pro Glu  
 85 90 95  
 Leu Leu Ser Lys Glu Gln Ile Leu Glu Leu Leu Val Leu Glu Gln Phe  
 100 105 110  
 Leu Thr Ile Leu Pro Glu Glu Leu Gln Ala Trp Val Arg Glu His Cys  
 115 120 125  
 Pro Glu Ser Gly Glu Glu Ala Val Ala Val Val Arg Ala Leu Gln Arg  
 130 135 140  
 Ala Leu Asp Gly Thr Ser Ser Gln Gly Met Val Thr Phe Glu Asp Thr  
 145 150 155 160  
 Ala Val Ser Leu Thr Trp Glu Glu Trp Glu Arg Leu Asp Pro Ala Arg  
 165 170 175  
 Arg Asp Phe Cys Arg Glu Ser Ala Gln Lys Asp Ser Gly Ser Thr Val  
 180 185 190  
 Pro Pro Ser Leu Glu Ser Arg Val Glu Asn Lys Glu Leu Ile Pro Met  
 195 200 205  
 Gln Gln Ile Leu Glu Glu Ala Glu Pro Gln Gly Gln Leu Gln Glu Ala  
 210 215 220  
 Phe Gln Gly Lys Arg Pro Leu Phe Ser Lys Cys Gly Ser Thr His Glu  
 225 230 235 240  
 Asp Arg Val Glu Lys Gln Ser Gly Asp Pro Leu Pro Leu Lys Leu Glu  
 245 250 255  
 Asn Ser Pro Glu Ala Glu Gly Leu Asn Ser Ile Ser Asp Val Asn Lys  
 260 265 270  
 Asn Gly Ser Ile Glu Gly Glu Asp Ser Lys Asn Asn Glu Leu Gln Asn  
 275 280 285  
 Ser Ala Arg Cys Ser Asn Leu Val Leu Cys Gln His Ile Pro Lys Ala  
 290 295 300  
 Glu Arg Pro Thr Asp Ser Glu Glu His Gly Asn Lys Cys Lys Gln Ser  
 305 310 315 320  
 Phe His Met Val Thr Trp His Val Leu Lys Pro His Lys Ser Asp Ser  
 325 330 335  
 Gly Asp Ser Phe His His Ser Ser Leu Phe Glu Thr Gln Arg Gln Leu

340	345	350
His Glu Glu Arg Pro Tyr Lys Cys Gly Asn Cys Gly Lys Ser Phe Lys		
355	360	365
Gln Arg Ser Asp Leu Phe Arg His Gln Arg Ile His Thr Gly Glu Lys		
370	375	380
Pro Tyr Gly Cys Gln Glu Cys Gly Lys Ser Phe Ser Gln Ser Ala Ala		
385	390	395
Leu Thr Lys His Gln Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Thr Cys		
405	410	415
Leu Lys Cys Gly Glu Arg Phe Arg Gln Asn Ser His Leu Asn Arg His		
420	425	430
Gln Ser Thr His Ser Arg Asp Lys His Phe Lys Cys Glu Glu Cys Gly		
435	440	445
Glu Thr Cys His Ile Ser Asn Leu Phe Arg His Gln Arg Leu His Lys		
450	455	460
Gly Glu Arg Pro Tyr Lys Cys Glu Glu Cys Glu Lys Ser Phe Lys Gln		
465	470	475
Arg Ser Asp Leu Phe Lys His His Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro		
485	490	495
Tyr Gly Cys Ser Val Cys Gly Lys Arg Phe Asn Gln Ser Ala Thr Leu		
500	505	510
Ile Lys His Gln Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys Cys Leu		
515	520	525
Glu Cys Gly Glu Arg Phe Arg Gln Ser Thr His Leu Ile Arg His Gln		
530	535	540
Arg Ile His Gln Asn Lys Val Leu Ser Ala Gly Arg Gly Gly Ser Arg		
545	550	555
Leu		560

【0166】配列番号: 14

配列の長さ: 1683

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: DNA (cDNA)

配列:

ATGAATTCCA GCTTGACCGC CCAGAGGCGC GGCAGTGACG CCGAGTTGGG ACCCTGGGTG	60
ATGGCTGCGA GGTCCAAGGA CGCGCGCCG TCCCAAGCG ACGACTTTT GCCCGTGA	120
GTGGAGGAAG ACTCACCCGG AAGTTGGGAG CCCAACTATC CCGCGGCTTC GCCGACCCC	180
GAAACTTCTC GACTGCATT TAGGCAGCTG CGTTACCAGG AGGTGGCTGG ACCGGAAGAG	240
GCGCTGAGCC GGCTCGAGA ACTCTGTCGT CCGTGGCTGA GACCCGAGCT GCTCTCCAAG	300
GAGCAGATCC TGGAGCTGCT GGTGCTGGAG CAGTTCCTCA CCATCCTGCC CGAGGAGCTT	360
CAAGCCTGGG TGCAGAGCA CTGCCAGAG AGCGGGGAGG AGGCGGTGGC CGTGGTGGG	420
GCTCTGCAGC GAGCGCTCGA TGGAACTCA TCCAGGGGA TGGTGACTTT CGAGGACAG	480
GCTGTGTCTC TAACCTGGGA GGAGTGGGAG CGCCTGGACC CAGCACGGAG GGAATTCTGC	540
AGAGAGAGTG CCGAGAAGGA TTCCGGGAGC ACAGTTCCGC CGAGTTTGA AAGCAGAGTG	600
GAGAACAAG AGTTGATTCC AATGCAACA ATTTAGAAG AAGCGGAGCC ACAGGGGCAA	660
CTACAAGAAG CGTTCAGGG GAAGCGCCC CTGTTTCTA AGTGTGGCAG TACCCATGAG	720
GACAGGGTGG AAAAGCAGTC CGGAGACCCC TTGCCCTGA AACTTGAAAA TTCTCTGAA	780
GCAGAAGGAC TCAACAGCAT CTCAGATGTC AATAAGAATG GTTCCATAGA AGGGGAAGAC	840
TCTAAAAATA ATGAATTGCA GAACAGTGCC AGGTGTTCCA ACCTTGTCT ATGTCAGCAC	900
ATCCGAAAG CAGAGAGGCC CACTGACAGT GAGGAACAG GGAACAAGTG CAAGCAAAGT	960
TTCCACATGG TGACGTGGCA CGTGTGAAA CCTCACAAGT CTGACAGTGG AGACAGTTTC	1020
CATCATTTCA GCCTTTTGA GACCCAGAGG CAGCTCCATG AAGAAAGACC TTATAAATGT	1080



GGTAACTGTG GGAAGAGTTT CAAACAACGC TCTGACCTCT TTAGACACCA GAGAATCCAC 1140  
 ACAGGTGAGA AACCCATGCG CTGCCAAGAA TGTGGGAAAA GCTTCAGCCA GAGTGCTGCC 1200  
 CTGACCAAGC ACCAGAGGAC ACACACAGGC GAGAAGCCGT ACACCTGTCT GAAATGTGGG 1260  
 GAGCGCTTCA GGCAGAATTC ACACCTAAAT CGTCATCAA GTACCCACAG TAGAGACAAA 1320  
 CATTTTAAAT GTGAGGAATG CGGGGAAACC TGTGATATT CCAACCTTT TAGACATCAG 1380  
 AGACTACATA AAGGGGAAAG ACCCTATAAG TGTGAAGAAT GCGAGAAGAG CTTCAAACAG 1440  
 CGCTCTGACC TCTTTAAACA CCACAGAATC CACTCTGGG AGAAGCCCTA TGGATGTTCC 1500  
 GTCTGTGGGA AACGCTTCAA TCAGAGTGCA ACCCTCATTA AACACCAGAG AATTCACACT 1560  
 GGGGAAAAGC CTTACAAATG TCTTGAATGT GGGGAAAGAT TTAGACAAAG TACACACCTT 1620  
 ATCCGACACC AAAGAATTCA TCAAATATA GTGCTGTCCG CTGGGCTGGG TGGCTCGCGC 1680  
 CTG 1683

【0167】配列番号: 15

配列の種類: DNA (cDNA)

配列の長さ: 2168

配列の特徴:

配列の型: 核酸

特徴を表わす記号: CDS

鎖の数: 一本鎖

存在位置: 172...1857

トポロジー: 直線状

特徴を決定した方法: E

配列:

CGAGAGAGTT GTAGGCGCAA AGCTGAGGAA AGGAGAGTGT GGAGAGGGGC CTGGTGTGGT 60  
 GGGGCCCGGT GTTGGGACC GGAGGGTGT GACGGCTGAT GAGTTCCTTG GGTGCTCT 120  
 TTCTTCACCT GAAAAGAAGA CTCCAGGAAG GGCAGCACAT GCGGAGAAA G ATG AAT 177  
 Met Asn  
 1  
 TCC AGC TTG ACC GCC CAG AGG CGC GGC AGT GAC GCC GAG TTG GGA CCC 225  
 Ser Ser Leu Thr Ala Gln Arg Arg Gly Ser Asp Ala Glu Leu Gly Pro  
 5 10 15  
 TGG GTG ATG GCT GCG AGG TCC AAG GAC GCG GCG CCG TCC CAA CGC GAC 273  
 Trp Val Met Ala Ala Arg Ser Lys Asp Ala Ala Pro Ser Gln Arg Asp  
 20 25 30  
 GGA CTT TTG CCC GTG AAA GTG GAG GAA GAC TCA CCC GGA AGT TGG GAG 321  
 Gly Leu Leu Pro Val Lys Val Glu Glu Asp Ser Pro Gly Ser Trp Glu  
 35 40 45 50  
 CCC AAC TAT CCC GCG GCT TCG CCG GAC CCC GAA ACT TCT CGA CTG CAC 369  
 Pro Asn Tyr Pro Ala Ala Ser Pro Asp Pro Glu Thr Ser Arg Leu His  
 55 60 65  
 TTT AGG CAG CTG CGT TAC CAG GAG GTG GCT GGA CCG GAA GAG GCG CTG 417  
 Phe Arg Gln Leu Arg Tyr Gln Glu Val Ala Gly Pro Glu Glu Ala Leu  
 70 75 80  
 AGC CGG CTC CGA GAA CTC TGT CGT CGG TGG CTG AGA CCC GAG CTG CTC 465  
 Ser Arg Leu Arg Glu Leu Cys Arg Arg Trp Leu Arg Pro Glu Leu Leu  
 85 90 95  
 TCC AAG GAG CAG ATC CTG GAG CTG CTG GTG CTG GAG CAG TTC CTC ACC 513  
 Ser Lys Glu Gln Ile Leu Glu Leu Leu Val Leu Glu Gln Phe Leu Thr  
 100 105 110  
 ATC CTG CCC GAG GAG CTT CAA GCC TGG GTG CGA GAG CAC TGC CCA GAG 561  
 Ile Leu Pro Glu Glu Leu Gln Ala Trp Val Arg Glu His Cys Pro Glu  
 115 120 125 130  
 AGC GGG GAG GAG GCG GTG GCC GTG GTG CGG GCT CTG CAG CGA GCG CTC 609  
 Ser Gly Glu Glu Ala Val Ala Val Val Arg Ala Leu Gln Arg Ala Leu  
 135 140 145  
 GAT GGA ACC TCA TCC CAG GGG ATG GTG ACT TTC GAG GAC ACG GCT GTG 657

Asp Gly Thr Ser Ser Gln Gly Met Val Thr Phe Glu Asp Thr Ala Val	
150 155 160	
TCT CTA ACC TGG GAG GAG TGG GAG CGC CTG GAC CCA GCA CGG AGG GAC	705
Ser Leu Thr Trp Glu Glu Trp Glu Arg Leu Asp Pro Ala Arg Arg Asp	
165 170 175	
TTC TGC AGA GAG AGT GCG CAG AAG GAT TCC GGG AGC ACA GTT CCG CCG	753
Phe Cys Arg Glu Ser Ala Gln Lys Asp Ser Gly Ser Thr Val Pro Pro	
180 185 190	
AGT TTG GAA AGC AGA GTG GAG AAC AAA GAG TTG ATT CCA ATG CAA CAA	801
Ser Leu Glu Ser Arg Val Glu Asn Lys Glu Leu Ile Pro Met Gln Gln	
195 200 205 210	
ATT TTA GAA GAA GCG GAG CCA CAG GGG CAA CTA CAA GAA GCG TTC CAG	849
Ile Leu Glu Glu Ala Glu Pro Gln Gly Gln Leu Gln Glu Ala Phe Gln	
215 220 225	
GGG AAG CGC CCC CTG TTT TCT AAG TGT GGC AGT ACC CAT GAG GAC AGG	897
Gly Lys Arg Pro Leu Phe Ser Lys Cys Gly Ser Thr His Glu Asp Arg	
230 235 240	
GTG GAA AAG CAG TCC GGA GAC CCC TTG CCC CTG AAA CTT GAA AAT TCT	945
Val Glu Lys Gln Ser Gly Asp Pro Leu Pro Leu Lys Leu Glu Asn Ser	
245 250 255	
CCT GAA GCA GAA GGA CTC AAC AGC ATC TCA GAT GTC AAT AAG AAT GGT	993
Pro Glu Ala Glu Gly Leu Asn Ser Ile Ser Asp Val Asn Lys Asn Gly	
260 265 270	
TCC ATA GAA GGG GAA GAC TCT AAA AAT AAT GAA TTG CAG AAC AGT GCC	1041
Ser Ile Glu Gly Glu Asp Ser Lys Asn Asn Glu Leu Gln Asn Ser Ala	
275 280 285 290	
AGG TGT TCC AAC CTT GTT CTA TGT CAG CAC ATC CCG AAA GCA GAG AGG	1089
Arg Cys Ser Asn Leu Val Leu Cys Gln His Ile Pro Lys Ala Glu Arg	
295 300 305	
CCC ACT GAC AGT GAG GAA CAC GGG AAC AAG TGC AAG CAA AGT TTC CAC	1137
Pro Thr Asp Ser Glu Glu His Gly Asn Lys Cys Lys Gln Ser Phe His	
310 315 320	
ATG GTG ACG TGG CAC GTG CTG AAA CCT CAC AAG TCT GAC AGT GGA GAC	1185
Met Val Thr Trp His Val Leu Lys Pro His Lys Ser Asp Ser Gly Asp	
325 330 335	
AGT TTC CAT CAT TCC AGC CTT TTT GAG ACC CAG AGG CAG CTC CAT GAA	1233
Ser Phe His His Ser Ser Leu Phe Glu Thr Gln Arg Gln Leu His Glu	
340 345 350	
GAA AGA CCT TAT AAA TGT GGT AAC TGT GGG AAG AGT TTC AAA CAA CGC	1281
Glu Arg Pro Tyr Lys Cys Gly Asn Cys Gly Lys Ser Phe Lys Gln Arg	
355 360 365 370	
TCT GAC CTC TTT AGA CAC CAG AGA ATC CAC ACA GGT GAG AAA CCC TAT	1329
Ser Asp Leu Phe Arg His Gln Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr	
375 380 385	
GGC TGC CAA GAA TGT GGG AAA AGC TTC AGC CAG AGT GCT GCC CTG ACC	1377
Gly Cys Gln Glu Cys Gly Lys Ser Phe Ser Gln Ser Ala Ala Leu Thr	
390 395 400	
AAG CAC CAG AGG ACA CAC ACA GGC GAG AAG CCG TAC ACC TGT CTG AAA	1425
Lys His Gln Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Thr Cys Leu Lys	
405 410 415	

TGT GGG GAG CGC TTC AGG CAG AAT TCA CAC CTA AAT CGT CAT CAA AGT 1473  
 Cys Gly Glu Arg Phe Arg Gln Asn Ser His Leu Asn Arg His Gln Ser  
 420 425 430  
 ACC CAC AGT AGA GAC AAA CAT TTT AAA TGT GAG GAA TGC GGG GAA ACC 1521  
 Thr His Ser Arg Asp Lys His Phe Lys Cys Glu Glu Cys Gly Glu Thr  
 435 440 445 450  
 TGT CAT ATT TCC AAC CTT TTT AGA CAT CAG AGA CTA CAT AAA GGG GAA 1569  
 Cys His Ile Ser Asn Leu Phe Arg His Gln Arg Leu His Lys Gly Glu  
 455 460 465  
 AGA CCC TAT AAG TGT GAA GAA TGC GAG AAG AGC TTC AAA CAG CGC TCT 1617  
 Arg Pro Tyr Lys Cys Glu Glu Cys Glu Lys Ser Phe Lys Gln Arg Ser  
 470 475 480  
 GAC CTC TTT AAA CAC CAC AGA ATC CAC ACT GGG GAG AAG CCC TAT GGA 1665  
 Asp Leu Phe Lys His His Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Gly  
 485 490 495  
 TGT TCC GTC TGT GGG AAA CGC TTC AAT CAG AGT GCA ACC CTC ATT AAA 1713  
 Cys Ser Val Cys Gly Lys Arg Phe Asn Gln Ser Ala Thr Leu Ile Lys  
 500 505 510  
 CAC CAG AGA ATT CAC ACT GGG GAA AAG CCT TAC AAA TGT CTT GAA TGT 1761  
 His Gln Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys Cys Leu Glu Cys  
 515 520 525 530  
 GGG GAA AGA TTT AGA CAA AGT ACA CAC CTT ATC CGA CAC CAA AGA ATT 1809  
 Gly Glu Arg Phe Arg Gln Ser Thr His Leu Ile Arg His Gln Arg Ile  
 535 540 545  
 CAT CAA AAT AAA GTG CTG TCG GCT GGG CGT GGT GGC TCG CGC CTG TAA 1857  
 His Gln Asn Lys Val Leu Ser Ala Gly Arg Gly Gly Ser Arg Leu \*  
 550 555 560  
 TCCAGCACT TTGGGAGGCC AAGGCAGGCA GATCATTTGA GATCAGGAGT TTGAAACCAG 1917  
 CCTGGCCAAC ATGGTAAAT CCTGTCTTTA CTAAAAATAC AGAAATGAGC CGGGCATGGT 1977  
 GGTGCATGCC TGTAAGCCCA GCTATTCGGG AGGCTGAGGT AGGAGAATCA CTTGAACCCA 2037  
 GGAGGCGGAA GTTGCACTGA GCTGAGATCA TGCCACTGCA CTCAGCCTG GGCAACAGAG 2097  
 CGAGACTCCA TTTCAAAAAA GAAATAAAGT GCTGTCATTT TGATATGTTT CAAAAAATAA 2157  
 AAAAAAAAAA A 2168

【0168】配列番号: 16

配列の長さ: 201

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直線状

配列の種類: 蛋白

配列:

Met Asn Ser Ser Leu Thr Ala Gln Arg Arg Gly Ser Asp Ala Glu Leu  
 1 5 10 15  
 Gly Pro Trp Val Met Ala Ala Arg Ser Lys Asp Ala Ala Pro Ser Gln  
 20 25 30  
 Arg Asp Gly Leu Leu Pro Val Lys Val Glu Glu Asp Ser Pro Gly Ser  
 35 40 45  
 Trp Glu Pro Asn Tyr Pro Ala Ala Ser Pro Asp Pro Glu Thr Ser Arg  
 50 55 60  
 Leu His Phe Arg Gln Leu Arg Tyr Gln Glu Val Ala Gly Pro Glu Glu  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Ser Arg Leu Arg Glu Leu Cys Arg Arg Trp Leu Arg Pro Glu  
 85 90 95  
 Leu Leu Ser Lys Glu Gln Ile Leu Glu Leu Leu Val Leu Glu Gln Phe

100	105	110
Leu Thr Ile Leu Pro Glu Glu Leu Gln Ala Trp Val Arg Glu His Cys		
115	120	125
Pro Glu Ser Gly Glu Glu Ala Val Ala Val Val Arg Ala Leu Gln Arg		
130	135	140
Ala Leu Asp Gly Thr Ser Gln Gly Met Val Thr Phe Glu Asp Thr		
145	150	155
Ala Val Ser Leu Thr Trp Glu Glu Trp Glu Arg Leu Asp Pro Ala Arg		
165	170	175
Arg Asp Phe Cys Arg Glu Ser Ala Gln Lys Asp Ser Gly Ser Thr Val		
180	185	190
Pro Pro Ser Asp Thr Val Tyr Gly Pro		
195	200	

【0169】配列番号: 17

配列の長さ: 603

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: DNA (cDNA)

配列:

ATGAATTCCA GCTTGACCGC CCAGAGGCGC GGCAGTGACG CCGAGTTGGG ACCCTGGGTG	60
ATGGCTGCGA GGTCCAAGGA CGCGGCGCCG TCCCAACGCG ACGGACTTTT GCCCGTGAAA	120
GTGGAGGAAG ACTCACCCGG AAGTTGGGAG CCCAACTATC CCGCGGCTTC GCCGGACCCC	180
GAAACTTCTC GACTGCATT TAGGCAGCTG CGTTACCAGG AGGTGGCTGG ACCGGAAGAG	240
GCGCTGAGCC GGCTCCGAGA ACTCTGTCGT CGGTGGCTGA GACCCGAGCT GCTCTCAAAG	300
GAGCAGATCC TGGAGCTGCT GGTGCTGGAG CAGTTCCTCA CCATCCTGCC CGAGGAGCTT	360
CAAGCCTGGG TGCAGAGCA CTGCCAGAG AGCGGGGAGG AGGCGGTGGC CGTGGTGCGG	420
GCTCTGCAGC GAGCGCTCGA TGGAACCTCA TCCAGGGGA TGGTGACTTT CGAGGACAGC	480
GCTGTGTCTC TAACCTGGGA GGAGTGGGAG CGCCTGGACC CAGCACGGAG GGACTTCTGC	540
AGAGAGAGTG CGCAGAAGGA TTCCGGGAGC ACAGTTCGCG CGAGTGACAC TGTTTATGGA	600
CCG	603

【0170】配列番号: 18

配列の長さ: 1051

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: DNA (cDNA)

配列の特徴:

特徴を表わす記号: CDS

存在位置: 158...760

特徴を決定した方法: E

配列:

GCGCAAAGCT GAGGAAAGGA GAGTGTGGAG AGGGGCCTGG TGTGGTGGGG CCCGTGTTT	60
GGGACCGGAG GGTGTGACG GCTGATGAGT TCCTTGGGTT TGCTCTTCT TCACCTGAAA	120
AGAAGACTCC AGGAAGGGCA GCACATGCCG GAGAAAG ATG AAT TCC AGC TTG ACC	175
Met Asn Ser Ser Leu Thr	
1 5	
GCC CAG AGG CGC GGC AGT GAC GCC GAG TTG GGA CCC TGG GTG ATG GCT	223
Ala Gln Arg Arg Gly Ser Asp Ala Glu Leu Gly Pro Trp Val Met Ala	
10 15 20	
GCG AGG TCC AAG GAC GCG GCG CCG TCC CAA CGC GAC GGA CTT TTG CCC	271
Ala Arg Ser Lys Asp Ala Ala Pro Ser Gln Arg Asp Gly Leu Leu Pro	
25 30 35	
GTG AAA GTG GAG GAA GAC TCA CCC GGA AGT TGG GAG CCC AAC TAT CCC	319
Val Lys Val Glu Glu Asp Ser Pro Gly Ser Trp Glu Pro Asn Tyr Pro	
40 45 50	
GCG GCT TCG CCG GAC CCC GAA ACT TCT CGA CTG CAC TTT AGG CAG CTG	367
Ala Ala Ser Pro Asp Pro Glu Thr Ser Arg Leu His Phe Arg Gln Leu	

55	60	65	70	
CGT TAC CAG GAG GTG GCT GGA CGG GAA GAG GCG CTG AGC CGG CTC CGA				415
Arg Tyr Gln Glu Val Ala Gly Pro Glu Glu Ala Leu Ser Arg Leu Arg				
75	80	85		
GAA CTC TGT CGT CGG TGG CTG AGA CCC GAG CTG CTC TCC AAG GAG CAG				463
Glu Leu Cys Arg Arg Trp Leu Arg Pro Glu Leu Leu Ser Lys Glu Gln				
90	95	100		
ATC CTG GAG CTG CTG GTG CTG GAG CAG TTC CTC ACC ATC CTG CCC GAG				511
Ile Leu Glu Leu Leu Val Leu Glu Gln Phe Leu Thr Ile Leu Pro Glu				
105	110	115		
GAG CTT CAA GCC TGG GTG CGA GAG CAC TGC CCA GAG AGC GGG GAG GAG				559
Glu Leu Gln Ala Trp Val Arg Glu His Cys Pro Glu Ser Gly Glu Glu				
120	125	130		
GCG GTG GCC GTG GTG CGG GCT CTG CAG CGA GCG CTC GAT GGA ACC TCA				607
Ala Val Ala Val Val Arg Ala Leu Gln Arg Ala Leu Asp Gly Thr Ser				
135	140	145	150	
TCC CAG GGG ATG GTG ACT TTC GAG GAC ACG GCT GTG TCT CTA ACC TGG				655
Ser Gln Gly Met Val Thr Phe Glu Asp Thr Ala Val Ser Leu Thr Trp				
155	160	165		
GAG GAG TGG GAG CGC CTG GAC CCA GCA CGG AGG GAC TTC TGC AGA GAG				703
Glu Glu Trp Glu Arg Leu Asp Pro Ala Arg Arg Asp Phe Cys Arg Glu				
170	175	180		
AGT GCG CAG AAG GAT TCC GGG AGC ACA GTT CCG CCG AGT GAC ACT GTT				751
Ser Ala Gln Lys Asp Ser Gly Ser Thr Val Pro Pro Ser Asp Thr Val				
185	190	195		
TAT GGA CCG TAAGAGCTGA CGCTGTCTG AAGGCTTGCC CACAGACCTT				800
Tyr Gly Pro				
200				
ACACTCAAAA GGATTCTCTA AAAAGTGAAT TCTTTGATGT TGATCAAACC ATGCCTTAAG				860
CCTAATGACT TTTCCACATT CACTGCATTC ATAAGACTTT GCTCTTGTA GAATTCGCTC				920
ATGCCCCAAA AGCAAAGATC TTTGATTGAA GGGTTTGCCA TCCTCATCAT ATCTGCCCTG				980
CTTCCACCTT GTTGGCGCAT TCTGATCTTG AATAAAGTT AAGTTTGA AAAAAAAAAA				1040
AAAAAAAAA A				1051

【0171】配列番号：19

トポロジー：直線状

配列の長さ：149

配列の種類：蛋白

配列の型：アミノ酸

配列：

Met Leu Pro Ala Ala Met Lys Gly Leu Gly Leu Ala Leu Leu Ala Val  
1 5 10 15  
Leu Leu Cys Ser Ala Pro Ala His Gly Leu Trp Cys Gln Asp Cys Thr  
20 25 30  
Leu Thr Thr Asn Ser Ser His Cys Thr Pro Lys Gln Cys Gln Pro Ser  
35 40 45  
Asp Thr Val Cys Ala Ser Val Arg Ile Thr Asp Pro Ser Ser Ser Arg  
50 55 60  
Lys Asp His Ser Val Asn Lys Met Cys Ala Ser Ser Cys Asp Phe Val  
65 70 75 80  
Lys Arg His Phe Phe Ser Asp Tyr Leu Met Gly Phe Ile Asn Ser Gly  
85 90 95  
Ile Leu Lys Val Asp Val Asp Cys Cys Glu Lys Asp Leu Cys Asn Gly

100 105 110  
 Ala Ala Gly Ala Gly His Ser Pro Gly Pro Trp Pro Gly Gly Ser Cys  
 115 120 125  
 Ser Ala Trp Gly Leu Pro Ser Ser Gly Leu Gly Pro Asp Val Ser Ser  
 130 135 140  
 Phe Pro Arg Gly Phe  
 145

【0172】配列番号：20

配列の長さ：447

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：DNA (cDNA)

配列：

ATGCTGCCTG CAGCCATGAA GGGCCTCGGC CTGGCGCTGC TGGCCGTCCT GCTGTGCTCG 60  
 GCGCCCGCTC ATGGCCTGTG GTGCCAGGAC TGCACCCTGA CCACCAACTC CAGCCATTGC 120  
 ACCCCAAAGC AGTGCCAGCC GTCCGACACG GTGTGTGCCA GTGTCCGAAT CACCGATCCC 180  
 AGCAGCAGCA GGAAGGATCA CTGGGTGAAC AAGATGTGTG CCTCCTCCTG TGACTTCGTT 240  
 AAGCGCACT TTTTCTCAGA CTATCTGATG GGGTTTATTA ACTCTGGGAT CTTAAAGGTC 300  
 GACGTGGA CTGCGAGAA GGATTTGTGC AATGGGGCGG CAGGGGCAGG GCACAGCCCT 360  
 GGGCCCTGGC CGGGGGGCTC CTGCTCAGCC TGGGGCCTGC CCTCCTCTGG GCTGGGCCCT 420  
 GATGTCTCCT CCTTCCACAG GGGCTTC 447

【0173】配列番号：21

配列の長さ：901

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：DNA (cDNA)

配列の特徴：

特徴を表わす記号：CDS

存在位置：147..593

特徴を決定した方法：E

配列：

CGGATTCCGG TCCGCAGGAG ACCGAAGGCA CAG  
 CTCCCCG CGCCGCGCAC GCCGCCCCGAG 60  
 CCCGGAGTGC GGACACCCCC GGGATGCTTG CGC  
 CCCAGAG GACCCGCGCC CCAAGCCCCC 120  
 GCGCCGCCCC CAGGCCACC CGGAGC ATG CTG  
 CCT GCA GCC ATG AAG GGC CTC 173  
 Met Leu  
 Pro Ala Ala Met Lys Gly Leu

1

5

GGC CTG GCG CTG CTG GCC GTC CTG CTG  
 TGC TCG GCG CCC GCT CAT GGC 221  
 Gly Leu Ala Leu Leu Ala Val Leu Leu  
 Cys Ser Ala Pro Ala His Gly  
 10 15

20

25

CTG TGG TGC CAG GAC TGC ACC CTG ACC  
 ACC AAC TCC AGC CAT TGC ACC 269  
 Leu Trp Cys Gln Asp Cys Thr Leu Thr  
 Thr Asn Ser Ser His Cys Thr

30

35

40

CCA AAG CAG TGC CAG CCG TCC GAC ACG  
 GTG TGT GCC AGT GTC CGA ATC 317  
 Pro Lys Gln Cys Gln Pro Ser Asp Thr

Val	Cys	Ala	Ser	Val	Arg	Ile			
			45					50	
				55					
ACC	GAT	CCC	AGC	AGC	AGC	AGG	AAG	GAT	
CAC	TCG	GTG	AAC	AAG	ATG	TGT		365	
Thr	Asp	Pro	Ser	Ser	Ser	Arg	Lys	Asp	
His	Ser	Val	Asn	Lys	Met	Cys			
		60					65		
			70						
GCC	TCC	TCC	TGT	GAC	TTC	GTT	AAG	CGA	
CAC	TTT	TTC	TCA	GAC	TAT	CTG		413	
Ala	Ser	Ser	Cys	Asp	Phe	Val	Lys	Arg	
His	Phe	Phe	Ser	Asp	Tyr	Leu			
	75					80			
		85							
ATG	GGG	TTT	ATT	AAC	TCT	GGG	ATC	TTA	
AAG	GTC	GAC	GTG	GAC	TGC	TGC		461	
Met	Gly	Phe	Ile	Asn	Ser	Gly	Ile	Leu	
Lys	Val	Asp	Val	Asp	Cys	Cys			
90					95				
	100					105			
GAG	AAG	GAT	TTG	TGC	AAT	GGG	GCG	GCA	
GGG	GCA	GGG	CAC	AGC	CCT	GGG		509	
Glu	Lys	Asp	Leu	Cys	Asn	Gly	Ala	Ala	
Gly	Ala	Gly	His	Ser	Pro	Gly			
				110					
115					120				
CCC	TGG	CCG	GGG	GGC	TCC	TGC	TCA	GCC	
TGG	GGC	CTG	CCC	TCC	TCT	GGG		557	
Pro	Trp	Pro	Gly	Gly	Ser	Cys	Ser	Ala	
Trp	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Gly			
			125					130	
				135					
CTG	GGC	CCT	GAT	GTC	TCC	TCC	TTC	CCA	
CGG	GGC	TTC	TGAGCTTGCT					603	
Leu	Gly	Pro	Asp	Val	Ser	Ser	Phe	Pro	
Arg	Gly	Phe							
		140					145		

CCCCTGAGCC TGTGGCTGCC CTCTCCCCAG CCT  
 GGCGTGG CTGGGGCTGG GGGCAGCCTT 663  
 GGCCCAGCTC CGTGGCTGTG GCCTGTGGCT CTC  
 ACTCCTC CCCCAGCGTG AAGCCTCCCT 723  
 GTCTCTCCGC CAGCTCTGAG TCCCAGGCAG CTG  
 GACATCT CCAGGAAACC AGGCCATCTG 783  
 GGCAGGAGGC CTGGGGATGA GGGTGGGGGG GGA  
 CCCCCAG GTCCCGGAGG GGAAGTGAAG 843  
 CAACAGCCCA GCTGGAAGGG CGTCTTCTGC GGA  
 GAAATAA AGTCACTTTT GAGTCCTG 901

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

FI

C12P 21/08

C12P 21/08

C12Q 1/68

C12Q 1/68

A

G01N 33/53

G01N 33/53

D

// A61K 48/00

A61K 48/00

G01N 33/577

G01N 33/577

B

(C12N 15/09

ZNA

C12R 1:91)

(C12N 1/21

C12R 1:19)

(C12P 21/02

C12R 1:19)